ZUR ANALYTIK PHARMAZEUTISCH GEBRÄUCHLICHER CARBAMINSÄUREESTER

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
dem Fachbereich Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt
von

Jörg Oswald
aus
Lauchheim

1974

74 468

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546528_0010

ZUR ANALYTIK PHARMAZEUTISCH GEBRÄUCHLICHER CARBAMINSÄUREESTER

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
dem Fachbereich Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt
von

Jörg Oswald
aus
Lauchheim

1974

UNIV.
LEIDEN

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Juli 1974

Dekan: Professor Dr. H. Auterhoff

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Auterhoff

2. Berichterstatter: Dozent Dr. K.-A. Kovar

Die vorliegende Arbeit wurde im Oktober 1971 unter Anleitung von Herrn Professor Dr. H. Auterhoff am Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen begonnen und im April 1974 abgeschlossen.

Meinem verehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. H. Auterhoff,
danke ich für die Anregungen und die freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

E i n l e i t u n g 1

A. Identifizierung der Substanzen durch Dünnschichtchromatographie 5

B. Hydrolyse 10

a) Reaktionsmechanismen 10
b) Säurekatalysierte Hydrolyse 19
c) Basenkatalysierte Hydrolyse 22
Hydrolyse mit äthanolischer Kalilauge 23
Hydrolyse mit wässriger Natronlauge 24
Hydrolyse mit künstlichem Darmsaft 26
d) Zusammenfassung der Ergebnisse der Hydrolyseversuche 27

C. Zur Farbreaktion des Meprobamats mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd 29

Einleitung 29
Charakterisierung der Ausgangssubstanzen 33
Spezifität der Nachweisreaktion 38
Elektronenspektren der Farbreaktion 41
Elektronenspektren verschiedener Carbamate und Alkohole in konz. Schwefelsäure 48
Untersuchung der Reaktion zwischen Meprobamat und konz. Schwefelsäure 51
Nachweis von Cyclopentenylcarbeniumionen 54
Untersuchung der Reaktion zwischen 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3) und konz. Schwefelsäure . . 58
Farbreaktion von KW-M 1 und KW-D 1 mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd/konz. Schwefelsäure 62
Nachweis von Cyclopentenylcarbeniumionen 64
Gaschromatographische Untersuchung von KW-M 1 und KW-D 1 67
Reaktionsmechanismus der Nachweisreaktion 73

Z u s a m m e n f a s s u n g 78

B e s c h r e i b u n g d e r V e r s u c h e . . . 80

Carbaminsäureester oder Urethane werden durch Umsetzung von Alkoholen mit Phosgen zu Chlorameisensäureestern dargestellt, auf die man anschließend Ammoniak oder Amine einwirken läßt[1] (1).

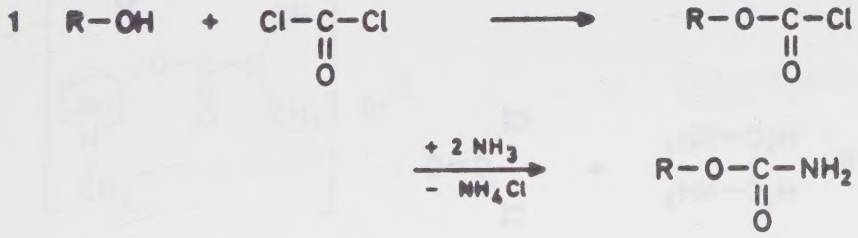
Weitere Darstellungen erfolgen aus Carbaminsäurechlorid und Alkohol (2) oder aus Harnstoff und Alkohol im Überschuß durch Erhitzen in Gegenwart von $SnCl_4$ unter Druck auf 140° (3).

Am Stickstoff substituierte Urethane entstehen beim Erhitzen von Isocyansäureestern mit Alkoholen (4).

Aus Arylisocyanaten entstehen analog N-Arylurethane, die zur Identifizierung von Alkoholen dienen.

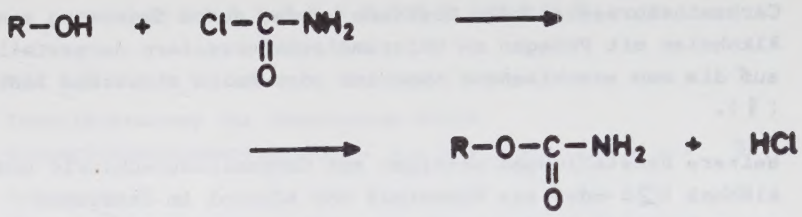
Bifunktionelle Alkohole liefern mit Diisocyanaten Polyurethane, die als Schaumstoffe verwendet werden (Moltopren^R).

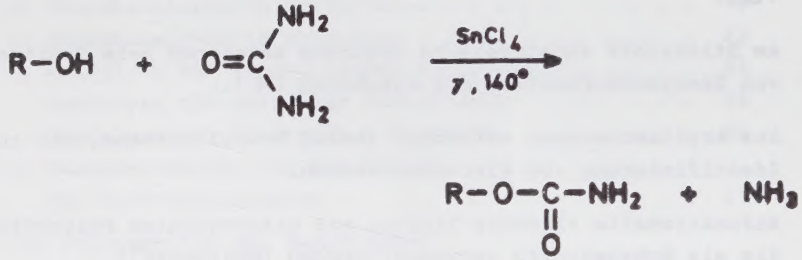
Ringförmige Carbaminsäureester (Oxazolidone-(2))[2] können durch direkte Phosgenierung von β-Aminoalkoholen in Chloroform in Gegenwart eines säurebindenden Zusatzes wie Bleicarbonat hergestellt werden (5).

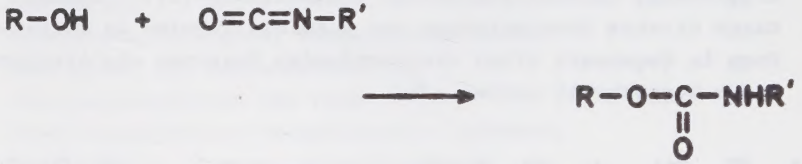


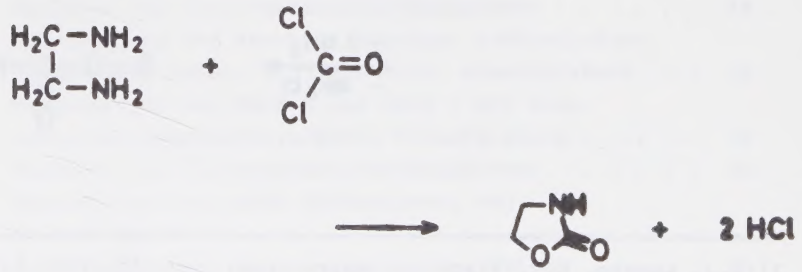
---

1) B.J. Ludwig, E.C. Piech, J. Amer. chem. Soc. 73, 5779 (1951)
2) M.E. Dyen, D. Swern, Chem. Reviews 67, 199 (1967)

2 

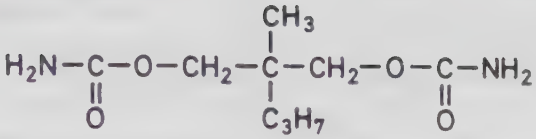
3 

4 

5 

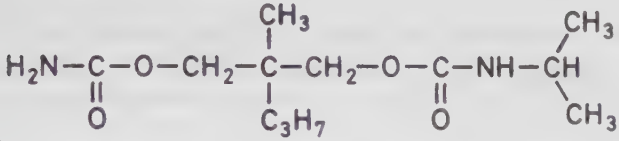
Die pharmazeutisch wichtigen Carbaminsäureester, die hier untersucht werden, können nach ihrer pharmakologischen Wirkung wie folgt eingeteilt werden:

1) Tranquilizer

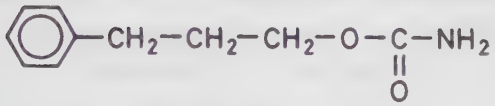


Meprobamat
(Miltaun^{R})

2) Muskelrelaxantien

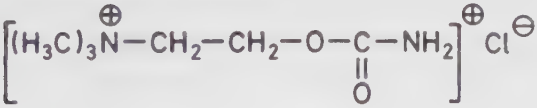


Carisoprodol
(Sanoma^{R})

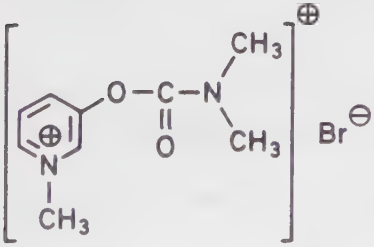


Phenprobamat
(Gamaquil^{R})

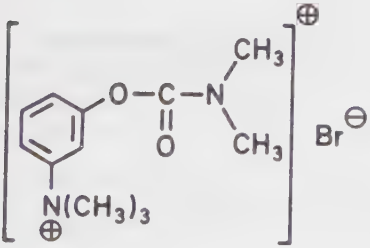
3) Cholinesterasehemmer



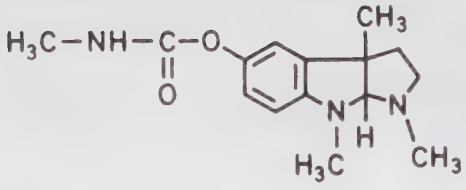
Carbachol
(Doryl^{R})



Pyridostigmin-
bromid
(Mestinon^{R})

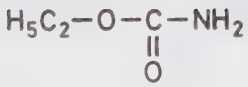


Neostigmin-
bromid
(Prostigmin^{R})

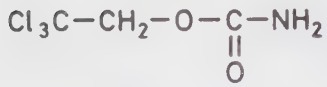


Physostigmin
(Eserin)

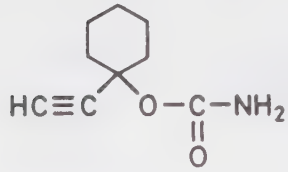
4) Hypnotika



Äthylurethan

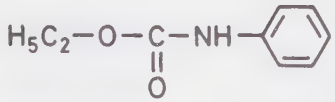


Trichlorurethan
(Voluntal)



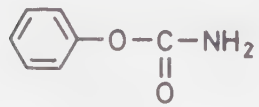
Ethinamat
(Valamin^{R})

5) Antipyretika

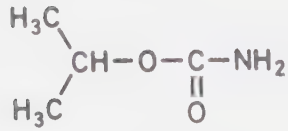


Phenylurethan

6) Vergleichssubstanzen



Carbaminsäure-
phenylester



Carbaminsäure-
isopropylester

Die Analytik der Carbaminsäureester ist wegen der großen Bedeutung dieser Stoffklasse, insbesondere aber wegen des Meprobamats häufig bearbeitet worden. So veröffentlichte F. Eiden[3] eine Zusammenstellung von qualitativen und quantitativen Analysenmethoden im Rahmen einer Untersuchung von Meprobamat und Carisoprodol, die auch auf die übrigen Carbaminsäureester anwendbar sind.

Die Analysenmethoden der einzelnen Pharmakopöen beschränken sich beim Identitätsnachweis fast ausschließlich auf die alkalische Hydrolyse. Daneben sind Fällungsreaktionen, z.B. als Pikrat, Reineckeat, Acetylderivat, Xanthylderivat, und Farbreaktionen mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd vorgeschrieben.

Die quantitative Bestimmung erfolgt meistens durch Titration im wasserfreien Milieu oder durch modifizierte Kjeldahl - Bestimmungen. Meprobamat wird nach USP 1965 durch Formoltitration quantitativ erfaßt. Eine Methode zur quantitativen Bestimmung von Carbaminsäureestern, die darauf beruht, daß der Stickstoff des Esters durch Raney-Nickel im schwach alkalischem Milieu beim Erhitzen in Ammoniak übergeführt wird, beschrieben Tóth und Krasznai[4].

A. Identifizierung der Substanzen durch Dünnschichtchromatographie

In der Literatur sind zahlreiche papier- und dünnschichtchromatographische Methoden zur Identifizierung von Carbaminsäureestern, insbesondere des Meprobamats beschrieben worden. Eine Übersicht findet man wiederum bei F. Eiden[3].

---

3) F. Eiden, B.S. Nagar, Dtsch. Apotheker-Ztg. 104, 281 (1964)
4) Z. Tóth, I. Krasznai, Magyar Kémiai Folyóriat 65, 289 (1959)

Eine zusammenfassende Beschreibung der chromatographischen Bestimmungsmethoden gibt außerdem L. Fishbein[5].

E. Knappe[6] benutzte für die DC eine Kombination von bindemittelfreiem Kieselgel mit Tetrachlorkohlenstoff/Dichlormethan/Essigsäureäthylester/Ameisensäure (= 70 + 50 + 15 + 10) als Fließmittel, um Carbaminsäureester niederer Alkohole zu trennen.

K. Nagasawa[7] trennte Carbamate auf Polyamidschichten.

B. Unterhalt[8] trennte ein Gemisch von Tranquillantien, das u.a. Meprobamat, Carisoprodol und Phenprobamat enthielt, auf Kieselgel GF 254 unter Mehrfachentwicklung in verschiedenen Systemen.

Bis auf die quartären Stickstoffverbindungen haben die meisten der zu untersuchenden Substanzen ähnliche Strukturen, die sich nur durch Substitution am Stickstoff oder durch die Alkoholkomponente unterscheiden. So sind die Unterschiede in den Rf - Werten nicht sehr groß.

Eine gute Trennung ergab die DC der quartären Stickstoffverbindungen, wobei die Physostigmin - Base miteinbezogen wurde. Als geeignetes Fließmittel erwies sich hier:

I. n-Butanol-Eisessig-Wasser = 80 + 20 + 20

Die übrigen Substanzen wurden in einem Fließmittel mit basischer Komponente entwickelt:

II. Chloroform-Äthanol-Diäthylamin = 85 + 10 + 5

---

5) L. Fishbein, W.L. Zielinski, Chromatog. Rev. 37-101 (1967)
6) E. Knappe, I. Rohdewald, Z. analyt. Chem. 217, 110 (1966)
7) K. Nagasawa, J. Chromatog. 52, 455 (1970)
8) B. Unterhalt, B. Keil, K.R. Reinhold, Dtsch. Apotheker-Ztg. 111, 1775 (1971)

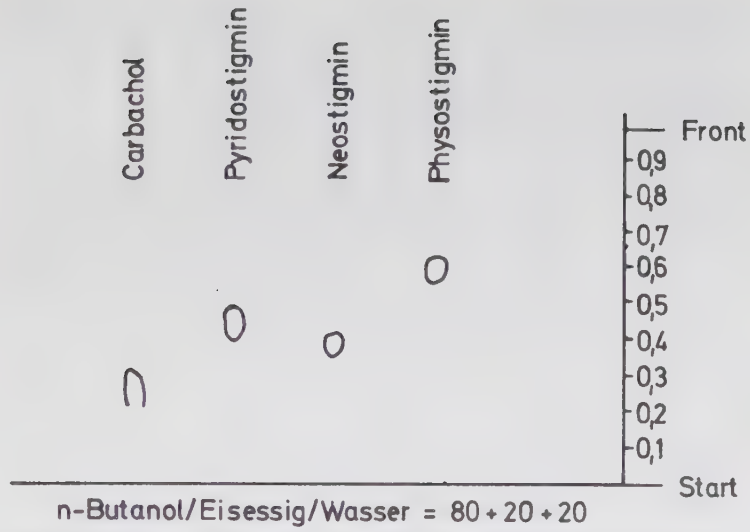


Abb. 1: Schema eines Chromatogramms mit den untersuchten Substanzen, Fließmittel I

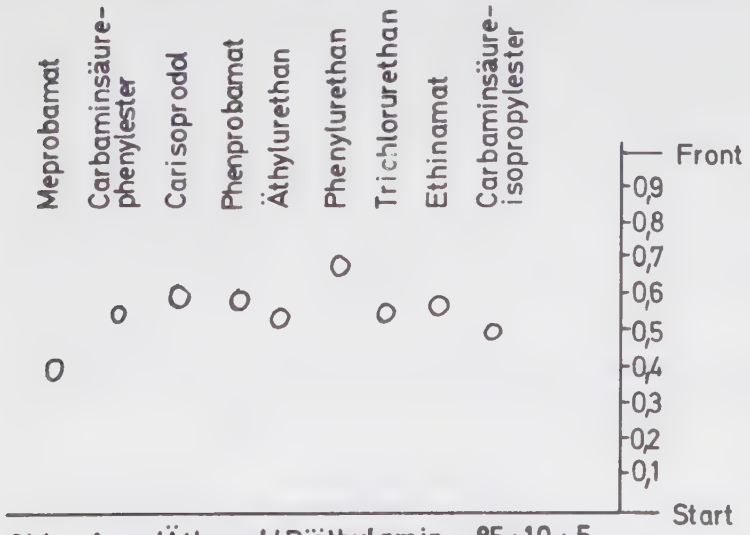


Abb. 2: Schema eines Chromatogramms mit den untersuchten Substanzen, Fließmittel II

Bei Fließmittel I sind die Substanzen deutlich voneinander getrennt, die Rf - Werte liegen im Bereich von 0,25 bis 0,56.

Bei Fließmittel II liegen die Substanzen im Rf - Bereich von 0,51 bis 0,59. Ausnahmen bilden nur Meprobamat (Rf - Wert: 0,39) und Phenylurethan (Rf - Wert: 0,65).

Im UV - Licht wurden auf den DC - Platten nur Phenprobamat, Phenylurethan, Carbaminsäurephenylester, Pyridostigmin, Neostigmin und Physostigmin identifiziert. Bei den übrigen Substanzen wurde die DC - Platte zunächst mit einer 1proz. Lösung von Furfural in Aceton besprüht und dann mit einer Mischung von 10 g konz. Schwefelsäure in 90 ml Aceton. Nach kurzem Trocknen (2 Min.) bei 105° zeigten sich blaue bis braune Flecke[9]. Diese Farbreaktion ist jedoch nur bei Stickstoff nichtsubstituierten Carbamaten positiv.
Nach längerem Trocknen bei 105° gehen die Färbungen der betreffenden Substanzen in dunkelbraun und schwarz über, während Phenylurethan, das vorher keine Färbung zeigte, schwach violett wird.
An Stelle von Furfural kann auch eine 5proz. Lösung von Vanillin in konz. Schwefelsäure verwendet werden. Bei der Prüfung der Empfindlichkeit des Furfural - Reagenzes auf Carbamate fand jedoch McConnell Davis[10], daß noch 2 - 5 µg Carbamat als blauschwarzer Fleck sichtbar gemacht werden konnte.

Deutliche Färbungen entstehen auch nach Besprühen mit einer 0,5proz. Lösung von 4-Dimethylaminobenzaldehyd[11] und Nachbehandlung mit 1 n HCl. Die Flecke sind alle gleichmäßig gelb gefärbt, und die Färbung wird beim Erhitzen der Platte (5 Min. bei 105°) noch intensiver.

Nach Stahl[9] lassen sich die Carbamate auch mit Formaldehyd-Salzsäure oder Formaldehyd-Schwefelsäure nachweisen. Die dadurch hervorgerufenen Färbungen sind allerdings sehr schwach.

---

9) E. Stahl, Dünnschichtchromatographie, 2. Auflg., S. 832, Springer - Verlag, Berlin 1967
10) T.W. McConnell Davis, J. Chromatog. 29, 283 (1967)
11. S. Sahai, M. Mori, S. Ichimura, J. pharmac. Soc. Japan 78, 1185 (1958)

Substanz	UV	Furfural/H_2SO_4/Aceton		4-Dimethylamino-benzaldehyd	
		Trocknen bei		Trocknen bei	
		20°	105°	20°	105°
Meprobamat	–	braun ++	braun +++	gelb ++	gelb +++
Carisoprodol	–	braun +	braun ++	gelb ++	gelb +++
Phenprobamat	+	braun +	braun-violett +++	gelb ++	gelb +++
Carbachol	–	braun +	braun ++	gelb +	gelb +
Pyridostigmin	+	O	O	gelb ++	gelb ++
Neostigmin	+	O	O	gelb +	gelb +
Physostigmin	+	O	O	gelb +	gelb +
Urethan	–	braun-violett ++	braun-violett +++	gelb ++	gelb +++
Phenylurethan	+	O	blau-violett	gelb ++	gelb +++
Trichlorurethan	–	braun +	braun ++	gelb ++	gelb ++
Ethinamat	–	blau-violett +	braun-violett ++	gelb ++	gelb +++
Carbaminsäure-phenylester	+	braun-violett +	braun-violett ++	gelb ++	gelb +++
Carbaminsäure-isopropylester	–	braun ++	braun ++	gelb ++	gelb +++

Tab. 1: Betrachtung der untersuchten Substanzen im UV - Licht und Detektion mit Furfural/H_2SO_4/Aceton und 4-Dimethylaminobenzaldehyd/HCl.

O = keine Färbung
\+ = schwache Färbung
++ = gut sichtbare Färbung
+++ = sehr starke Färbung

B. Hydrolyse

a) Reaktionsmechanismen

Bei der Beschreibung der Reaktionsmechanismen der hydrolytischen Spaltung von Carbonsäureestern zeigte Ingold[12] ein Schema mit 8 möglichen Mechanismen auf. Davon wurden 6 Mechanismen beobachtet.

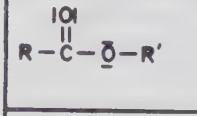
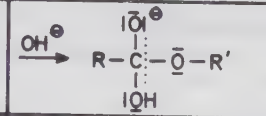
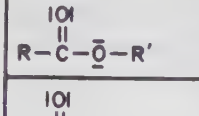
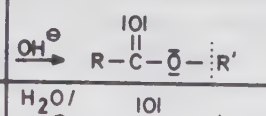
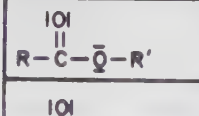
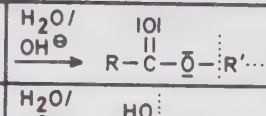
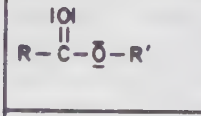
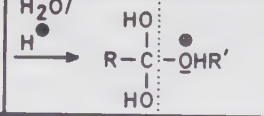
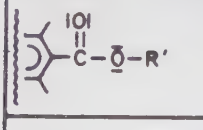
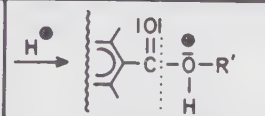
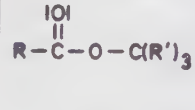
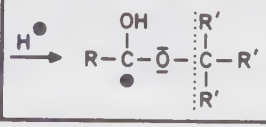
Dieses Schema kann zunächst in Bezug auf die Nomenklatur auch auf die Hydrolyse der Carbaminsäureester übertragen werden, da diese ähnlich wie Carbonsäureester reagieren.

Andererseits ist auch ein Vergleich mit der Hydrolyse der Carbonsäureamide möglich, die nur unter der katalytischen Wirkung von Säuren oder Basen hydrolysiert werden können. Die Mechanismen der Hydrolyse der Carbonsäureamide entsprechen den Mechanismen der Carbonsäureesterspaltung. Die säurekatalysierte Hydrolyse erfolgt nach dem $A_{Ac}2$ - Mechanismus (Acyl - O - Spaltung, Reaktion 2. Ordnung), die basenkatalysierte Hydrolyse erfolgt nach dem $B_{Ac}2$ - Mechanismus (Acyl - O - Spaltung, Reaktion 2. Ordnung).

---

12) C.K. Ingold, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, S. 754 (1953), Verlag: Cornell University Press, Ithaca, N.Y.

Tab. 2: Mechanismen der Esterhydrolyse nach Ingold[12]

ESTER	MECHA-NISMUS	REAKTION	SPALTUNG	
			ACYL-O	ALKYL-O
	basisch 2. Ordnung		$B_{Ac}2$	–
	basisch 1. Ordnung		–	$B_{Al}1$
	basisch 2. Ordnung		–	$B_{Al}2$
	sauer 2. Ordnung		$A_{Ac}2$	–
	sauer 1. Ordnung		$A_{Ac}1$	–
	sauer 1. Ordnung		–	$A_{Al}1$

A = Säurekatalysierte Reaktion

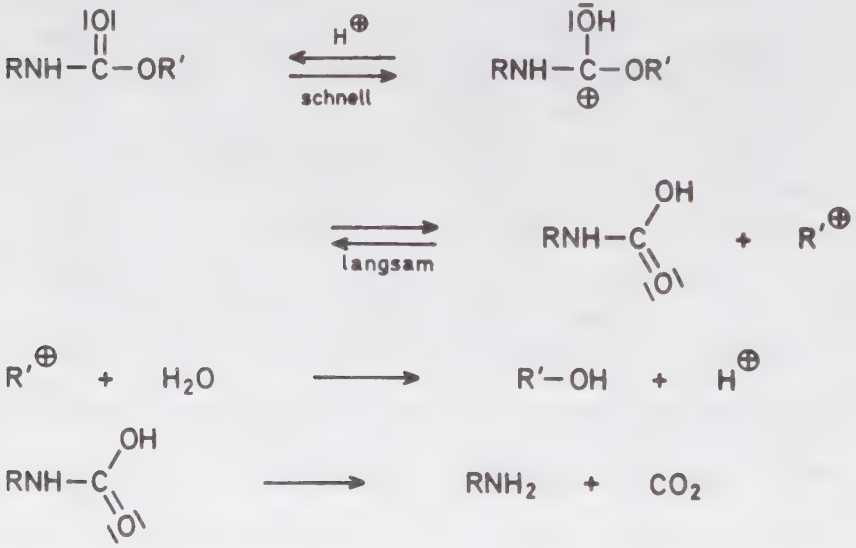
B = Basenkatalysierte Reaktion

Ac = Acyl-Sauerstoff-Spaltung =

Al = Alkyl-Sauerstoff-Spaltung =

Die in der Literatur beschriebenen Hydrolysereaktionen der Carbaminsäureester beschränken sich in erster Linie auf die Hydrolyse in saurem Milieu.

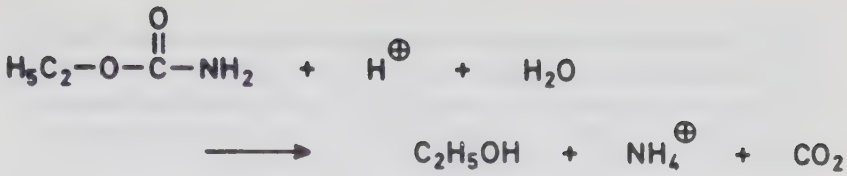
Bieber[13] beschrieb die Wirkung von konz. Schwefelsäure und Oleum auf Carbaminsäureester (u.a. Äthylurethan) und nahm dabei einen $A_{Al}1$ - Mechanismus an, d.h. eine Alkyl-Sauerstoff-Trennung:



Pedersen[15] untersuchte die Geschwindigkeitskonstante bei der Hydrolyse von Äthylurethan in 1 m - 7 m HCl, 1 m - 10 m H_2SO_4, und 1 m - 8 m $HClO_4$ bei 37°. Danach ist die Reaktion 1. Ordnung, der geschwindigkeitsbestimmende Schritt liegt im Angriff von $H_9O_4^+$.

---

13) Th.I. Bieber, J. Amer. chem. Soc. 75, 1409 (1953)
14) Mogens Ballund Jensen, Acta chem. scand. 11, 499 (1957)
15) K.J. Pedersen, Acta chem. scand. 14, 1448 (1960) u. 15, 959 (1961)



Hudson[16] hydrolysierte N - disubstituierte Carbamate mit äthanolischer 7 n HCl bei 60 bis 70° unter Abspaltung von CO_2, u.a. auch Carbamate von cyclischen Alkoholen. Dabei wurde gezeigt, daß die cyclischen Ester neben Alkohol und Alkylchlorid auch Olefine bilden, was für die intermediäre Bildung eines Carbeniumions spricht ($A_{Al}1$ - Mechanismus).

Armstrong und Moodie[17] untersuchten Lösungen von Carbaminsäureestern und Carbonsäureamiden in wässriger Schwefelsäure und Perchlorsäure mit Hilfe der NMR - Spektroskopie unter Berücksichtigung der chemischen Verschiebung. Dabei zeigten die Carbamate ein ähnliches Verhalten wie die Säureamide, d.h. die Protonierung erfolgte bevorzugt am Carbonylsauerstoff.

Olah[18] untersuchte protonierte Alkylcarbamate und ihre Spaltung in protonierte Carbaminsäure und Alkylcarbeniumionen. Protonierung und Spaltung erfolgte in einer Lösung von $SO_2/SbF_5/FSO_3H$, die Versuchsergebnisse wurden durch NMR - Messungen bei -60° ausgewertet. In allen Fällen wurde eine Protonierung am Carbonylsauerstoff beobachtet, beim Erwärmen trat Spaltung in Carbaminsäure und Carbeniumionen ein, und zwar bei sekundären Alkylcarbamaten schneller als bei primären.

Armstrong und Farlow[19] suchten bei der sauren Hydrolyse von Äthylurethan, Butyramid und Äthylharnstoff nach gemeinsamen

---

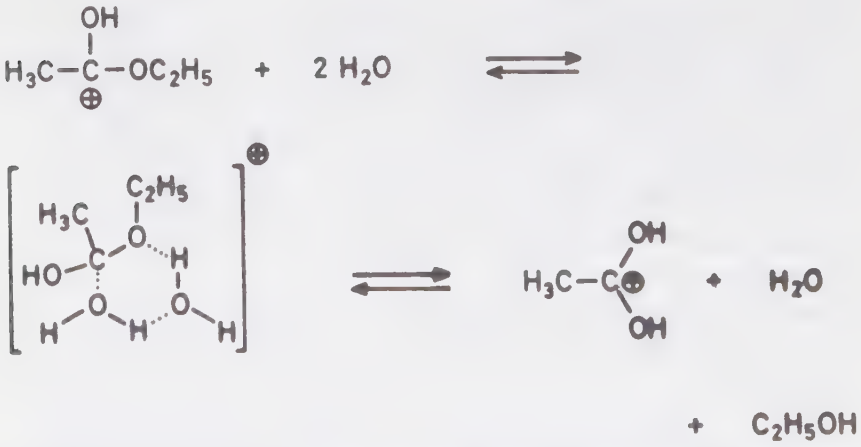
16) R.F. Hudson, R.J.G. Searle, A. Manusco, Helv. chim. Acta 50, 997 (1967)
17) V.C. Armstrong, R.B. Moodie, J. chem. Soc.(B),(London) 10, 275 (1968)
18) G.A. Olah, M. Calin, J. Amer. chem. Soc. 90, 401 (1968)
19) V.C. Armstrong, D.W. Farlow, R.B. Moodie, J. chem.Soc.(B), (London) 10, 1099 (1968)

Reaktionsmechanismen. Der Vergleich zeigte dabei, daß bei der Hydrolyse von Äthylurethan mit steigender Acidität ein Wechsel vom A 2 zum A 1 - Mechanismus eintritt. Das Maximum der Geschwindigkeit der Hydrolyse wird mit 65proz. H_2SO_4 erreicht und nimmt dann bis 98 % H_2SO_4 deutlich ab.

Dieses Verhalten wurde zuerst bei Carbonsäureestern beobachtet:

Bell, Dowding und Noble[20] untersuchten die Kinetik der Hydrolyse von Äthylacetat und Methylacetat in HCl. Die Ergebnisse zeigten, daß die Reaktionsgeschwindigkeit nicht dem Säuregrad, sondern eher der Säurekonzentration proportional ist.

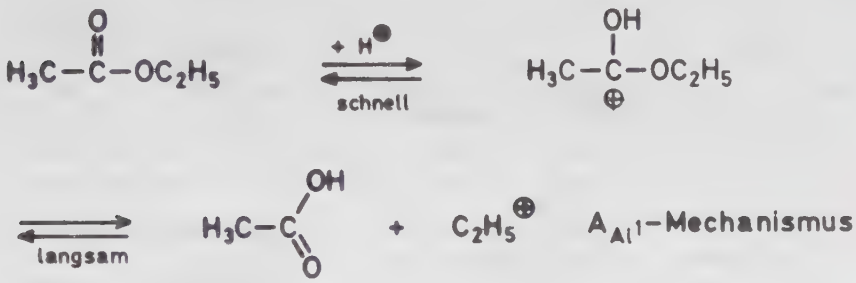
Lane[21] beschrieb die Hydrolysengeschwindigkeit von Äthylacetat in 11 - 79proz. H_2SO_4 bei 25° und fand, daß diese bei 50 - 60 % H_2SO_4 ihren Höchstwert erreicht, während sie bei höherer Säurekonzentration abnimmt. Die Versuchsergebnisse sprechen für einen Übergangszustand, bei dem der protonierte Ester mit 2 Mol H_2O in einem 6-gliedrigen Ring vorliegt:



20) R.P. Bell, A.L. Dowding, J.A. Noble, J. chem. Soc. (London) 1955, 3106

21) C.A. Lane, J. Amer. chem. Soc. 86, 2521 (1964)

Jaques[22] verfolgte die Hydrolyse von Äthylacetat im Bereich von 60 bis 100 % H_2SO_4 bei 25 - 35° spektrophotometrisch (Hydroxamsäurereaktion), wobei die Werte von Lane bestätigt wurden. Der Reaktionsmechanismus wechselt nach Jaques oberhalb 82 % H_2SO_4 vom A 2 zum A 1 - Mechanismus, d.h. H_2O nimmt nicht mehr am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt teil:



Yates und McClelland[23] bestimmten die Geschwindigkeitskonstanten der Hydrolyse mehrerer Ester der Essigsäure im Bereich von 10 - 90 % H_2SO_4 bei 25°. Reaktionen 1. Ordnung wurden in jedem Fall erhalten, die Geschwindigkeitskonstanten weisen auf 3 Typen der Säureabhängigkeit hin:

1. Bei primären Alkylestern nimmt die Hydrolysengeschwindigkeit mit der Säurekonzentration zu, und zwar bis 50 - 60 % H_2SO_4. Dann kommt ein Abfall bis 80 % H_2SO_4.

2. Bei sekundären Alkylestern und Benzylestern ist ein Maximum bei 50 - 55 % H_2SO_4 zu erkennen, das abfällt, und dann wieder scharf ansteigt.

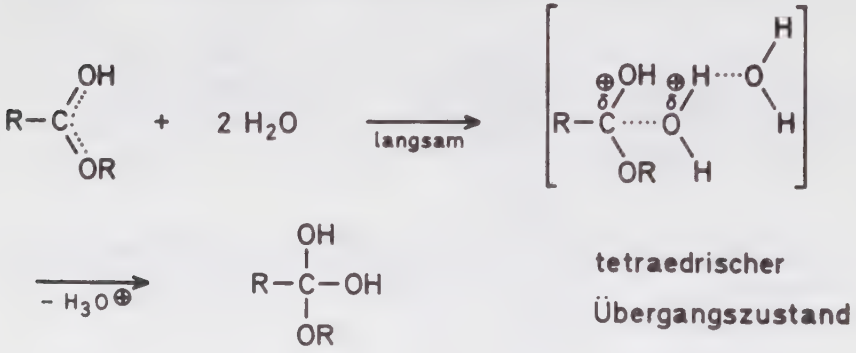
3. Bei Phenylestern und beim t-Butylacetat wurde ein gleichmäßiger Anstieg der Hydrolysengeschwindigkeit beobachtet.

---

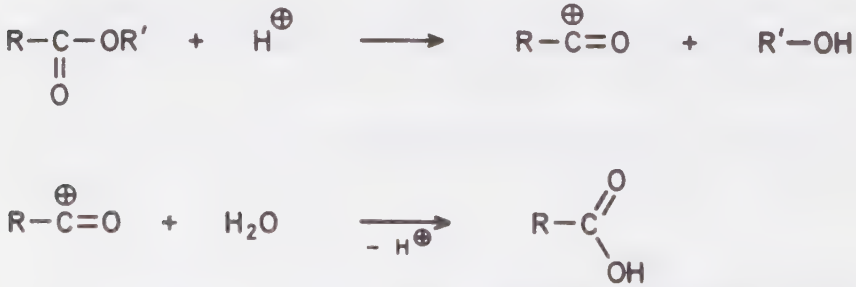
22) D. Jaques, J. chem. Soc. (London) 1965, 3874
23) K. Yates, R.A. McClelland, J. Amer. chem. Soc. 89, 2686 (1967)

In Verbindung mit der Reaktionsordnung wurden folgende Reaktionsmechanismen postuliert:

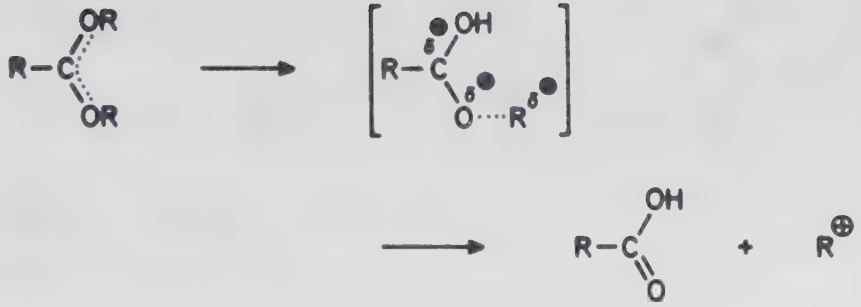
1. Bei geringer Säurekonzentration unterliegen alle Ester, ausgen.t-Butylacetat, dem $A_{Ac}2$ - Mechanismus, bei dem das protonierte Estermolekül durch 2 Mol H_2O angegriffen wird:



2. Bei höherer Säurekonzentration kann ein Wechsel vom $A_{Ac}2$ - zum $A_{Ac}1$ - Mechanismus eintreten. Die Reaktion läuft dann über das Acylium - Ion (vorwiegend bei primären Alkylestern und Phenylestern):



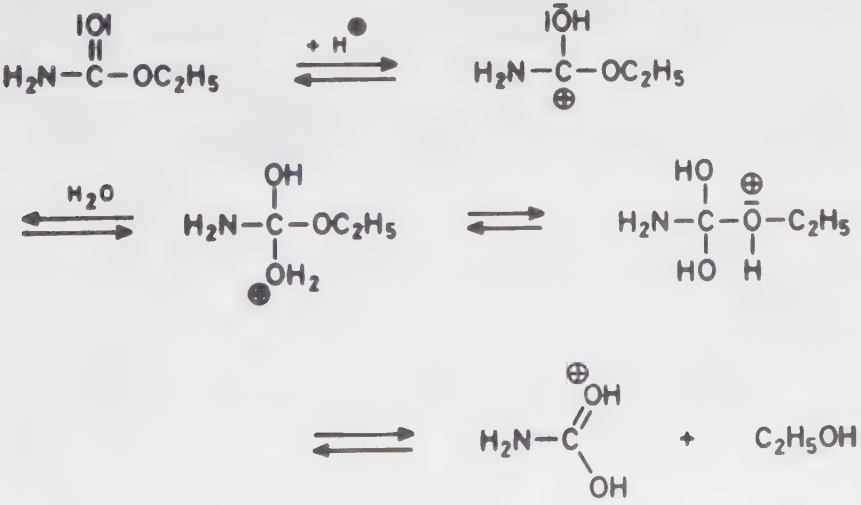
3. Andererseits kann bei höherer Säurekonzentration ein Wechsel vom $A_{Ac}2$ - Mechanismus zum $A_{Al}1$ - Mechanismus erfolgen, und zwar vorwiegend bei Isopropylestern:

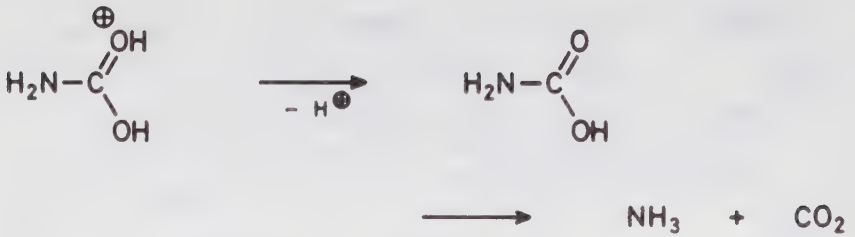


Zusammengefaßt bedeutet dies, daß der Reaktionstyp von der Struktur des Esters, von der Säurekonzentration und von der Beteiligung des Wassers an der Reaktion abhängig ist.

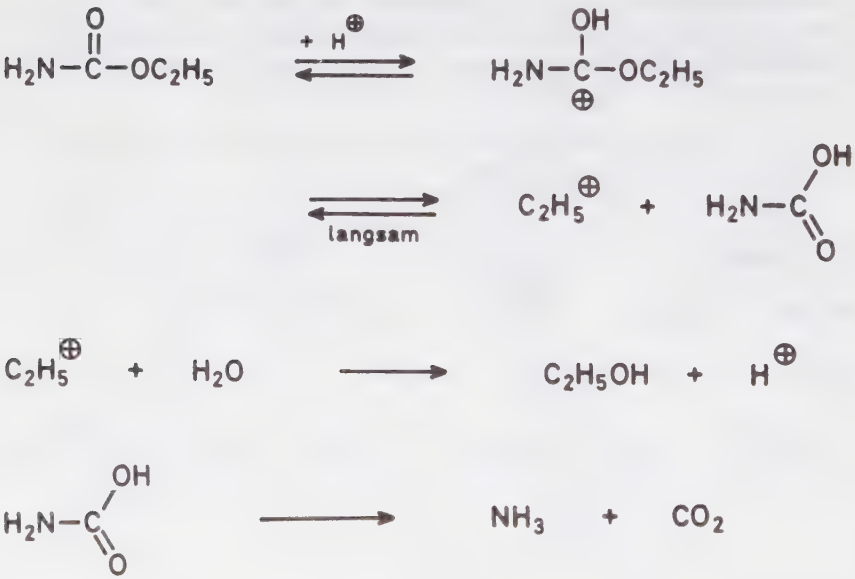
Vergleicht man nun die Reaktionsmechanismen der Hydrolyse von Carbonsäureestern und Carbonsäureamiden mit der Hydrolyse von Carbaminsäureestern, so können bei den Carbamaten folgende Mechanismen postuliert werden:

1. Bei geringer Säurekonzentration verläuft die Hydrolyse nach dem $A_{Ac}2$ - Mechanismus:





2. Bei höherer Säurekonzentration ist ein Wechsel vom $A_{Ac}2$ - zum $A_{Al}1$ - Mechanismus festzustellen[8,16,19]:



b) Säurekatalysierte Hydrolyse

In dieser Arbeit wurde die saure Hydrolyse von Carbaminsäureestern zunächst mit molar vergleichbaren Mengen HCl durchgeführt, wobei keine Hydrolyse eintrat.

Die Ergebnisse nach Behandeln mit einem hohen molaren Überschuß an HCl sind in Tab. 3 zusammengestellt. Außerdem wurde das Verhalten der Carbaminsäureester in künstlichem Magensaft mit und ohne Enzym untersucht (Tab. 4).

Die saure Hydrolyse ergab erst nach 1stündigem Erhitzen am Rückfluß mit 6 n HCl eine Spaltung, wobei die Substanzen mit Ausnahme von Ethinamat nahezu gleichmäßig zu hydrolysieren waren.

Im Vergleich dazu wurden Äthylacetat und Phenylessigsäureäthylester schon nach kurzer Zeit beim Erhitzen mit 3 n HCl hydrolysiert.

Das Ende der Hydrolyse wurde bei den Carbonsäureestern mit der Hydroxamsäurereaktion festgestellt:

Dazu wurde das Reaktionsgemisch mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Nach Abziehen des Äthers wurde der Rückstand mit Hydroxylaminhydrochlorid-Lösung in Methanol, die Thymolphthalein enthielt, versetzt; nach Zusatz von methanol. Kalilauge im Überschuß wurde kurz zum Sieden erhitzt, abgekühlt und mit HCl bis zum Verschwinden der Blaufärbung versetzt. Nach Zugabe von Eisen(III)-chlorid-Lösung trat keine Rotfärbung auf.

Bei den Carbaminsäureestern wurde das Hydrolysenprodukt mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung eingeengt, auf DC - Platten aufgetragen und mit dem Furfural/Schwefelsäure/Aceton - Reagens (s.S. 8) auf nicht umgesetztes Carbamat geprüft. Dabei waren nach 30minütigem Erhitzen mit 6 n HCl nur schwache Färbungen, nach 60 Min. keine Färbung erkennbar.

Substanz	3 n HCl bei 100°		6 n HCl bei 20°				6 n HCl bei 100°	
	60 Min.	5 Min.	30 Min.	60 Min.	24 h	4 Wo	30 Min.	60 Min.
Meprobamat	-	-	-	-	-	-	+	++
Carisoprodol	-	-	-	-	-	-	+	++
Phenprobamat	-	-	-	-	-	-	+	++
Äthylurethan	-	-	-	-	-	-	+	++
Phenylurethan	-	-	-	-	-	-	+	++
Trichlorurethan	-	-	-	-	-	-	+	++
Ethinamat	+	+	-	-	-	+	+	++
Carbaminsäure-phenylester	-	-	-	-	-	-	+	++
Carbaminsäure-isopropylester	-	-	-	-	-	-	+	++
Äthylacetat	++	++	+	+	+	+	++	++
Phenylessigsäure-äthylester	++	++	+	+	+	+	++	++

Tab. 3: Saure Hydrolyse der untersuchten Substanzen

\- = keine Hydrolyse
\+ = teilweise hydrolysiert
++ = vollständig hydrolysiert

Zur Prüfung der Stabilität der Carbamate in künstlichem Magensaft wurden jeweils 50 mg der Carbamate in 50 ml Magensaft (pH 1,2)[24] gegeben, und der Ansatz 5 Stunden bei 37° gehalten. Danach wurden die Lösungen mit Äther extrahiert und dc untersucht. Eine Spaltung der Ester trat nicht ein.
Dieselbe Prüfung erfolgte mit künstlichem Magensaft auch unter Zusatz von Pepsin bei 37°, wobei ebenfalls keine Hydrolyse eintrat.
Vergleichsweise dazu wurde Äthylacetat unter denselben Bedingungen behandelt. Die Lösung wurde nach 5 Stunden mit Äther extrahiert. Nach Abziehen des Äthers wurde der Rückstand mit Hilfe der Hydroxamsäurereaktion auf nicht umgesetzten Ester geprüft. Äthylacetat wurde dabei vollständig hydrolysiert.
Bei einer Blindprobe (Hydrolyse in 50 ml Wasser bei 37°) war erwartungsgemäß keine Hydrolyse festzustellen.

Substanz	Künstl. Magensaft ohne Enzym 5 Std./37°	Künstl. Magensaft mit Enzym 5 Std./37°
Meprobamat	-	-
Carisoprodol	-	-
Phenprobamat	-	-
Äthylurethan	-	-
Phenylurethan	-	-
Trichlorurethan	-	-
Ethinamat	-	-
Carbaminsäure-isopropylester	-	-
Carbaminsäure-phenylester	-	-
Äthylacetat	+	+

Tab. 4: Hydrolyse der untersuchten Substanzen mit künstlichem Magensaft

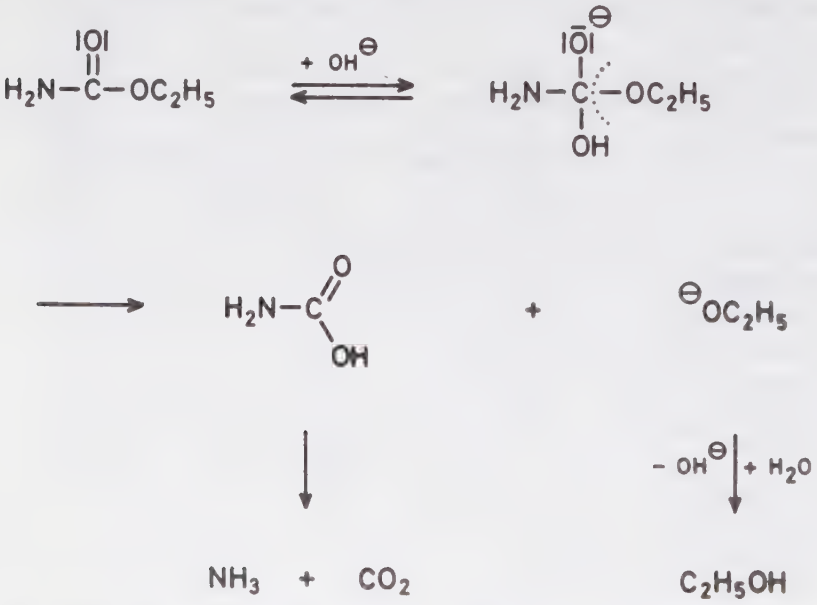
24) K. Münzel, I. Büchi, O.E. Schultz, Galenisches Praktikum, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1959 (S. 465)

Negativ verlief auch die Hydrolyse mit Acetatpufferlösung. Dazu wurden jeweils 50 mg Substanz mit 50 ml Acetatpufferlösung (pH 4,0) versetzt und 5 Stunden bei 37° gehalten. Äthylacetat zeigte unter diesen Bedingungen allerdings auch keine Zersetzung.

c) Basenkatalysierte Hydrolyse

Wichtiger für die hier bearbeitete Fragestellung ist die basenkatalysierte Hydrolyse.

Man kann annehmen, daß der Reaktionsmechanismus analog dem $B_{Ac}2$ - Mechanismus bei der Hydrolyse der Carbonsäureester und der Carbonsäureamide verläuft.



Die alkalische Hydrolyse wurde mit äthanolischer Kalilauge bei Raumtemperatur (Tab. 5) und unter Rückfluß (Tab. 6), mit 1 n NaOH unter Rückfluß (Tab. 7) und außerdem mit künstlichem Darmsaft durchgeführt.

Die Substanzen wurden zunächst mit 1 oder mehreren Äquivalenten äthanolischer Kalilauge bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 4 Wochen behandelt, wobei sich ein unterschiedliches Verhalten der einzelnen Verbindungen zeigte. So ließ sich Ethinamat nicht hydrolysieren, Phenylurethan nur teilweise, während Trichlorurethan bereits nach 24 Std. zersetzt war.

Substanz	mMol	mg	Äthan.KOH		Hydrolyse nach			
			ml	n	24 h	9 Tg.	3 Wo	4 Wo
Meprobamat	0,2	43,6	5	0,5	-	+	++	++
Carisoprodol	0,5	130,2	5	0,5	-	+	++	++
Phenprobamat	0,5	89,6	5	0,5	-	+	++	++
Äthylurethan	0,5	44,5	5	0,5	-	+	++	++
Phenylurethan	0,2	33,0	5	0,5	-	+	+	++
Trichlorurethan	0,2	55,7	5	0,5	+	+	++	++
Ethinamat	0,2	33,4	5	0,5	-	-	-	-
Carbaminsäure-isopropylester	0,2	20,6	5	0,5	-	+	++	++
Carbaminsäure-phenylester	0,2	27,4	5	0,5	-	+	++	++

Tab. 5: Alkalische Hydrolyse der untersuchten Substanzen mit 0,5 n äthanol. Kalilauge bei Raumtemperatur.

\- = keine Hydrolyse
\+ = teilweise hydrolysiert
++ = vollständig hydrolysiert

Im Vergleich zu der Hydrolyse bei Raumtemperatur ließ sich die Zerfallszeit der Carbamate beim Erhitzen mit äthanol. Kalilauge bedeutend herabsetzen.

Ausnahmen bildeten wiederum Phenylurethan, Trichlorurethan und Ethinamat. Zur Identifizierung von nicht umgesetztem Carbamat wurden die Hydrolysenprodukte direkt auf DC - Platten aufgetragen und mit Furfural/Schwefelsäure/Aceton besprüht. Die Ergebnisse sind in Tab. 6 zusammengestellt.

Die Hydrolyse mit wässriger Natronlauge wurde ohne Rücksicht auf molare Verhältnisse durchgeführt, da nicht alle Substanzen in Natronlauge löslich waren. Hierbei war die Hydrolyse bei fast allen Substanzen nach ca. 10 Min. quantitativ. Ausnahmen bildeten Phenylurethan (Hydrolyse nach 15 Min.), Ethinamat, das sich erst mit 6 n NaOH teilweise verseifen ließ, und Trichlorurethan, das bereits nach 1 Min. hydrolysiert war. Die Vergleichssubstanzen Carbaminsäureisopropylester und Carbaminsäurephenylester zeigten ein ähnliches Verhalten wie die übrigen Carbamate.

Die Hydrolysenprodukte wurden mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, auf DC - Platten aufgetragen und auf Vollständigkeit der Hydrolyse geprüft. Vergleichsweise wurden wiederum Carbonsäureester hydrolysiert.

Die Hydrolyse wurde bei allen Substanzen unter Rückfluß ausgeführt, die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengestellt.

Substanz	mMol	mg	Äthanol. KOH			Zeit	Molares Verhältn.	Hydrolyse
			ml	n	mMol			
Meprobamat	0,2	43,6	2,00	0,5	1	30′	1 : 5	++
Carisoprodol	0,5	130,2	2,00	0,5	1	10′	1 : 2	++
Phenprobamat	0,5	89,6	2,00	0,5	1	10′	1 : 2	++
Äthylurethan	0,5	44,5	2,00	0,5	1	10′	1 : 2	++
Phenylurethan	0,2	33,0	4,00	0,5	2	2 h	1 : 10	++
Trichlor-urethan	o,2	55,7	3,00	0,1	0,3	1′	1 : 1,5	++
Ethinamat	0,2	33,4	4,00	3	12	3 h	1 : 60	+
Carbaminsäure-isopropylester	0,2	20,6	2,00	0,5	1	10′	1 : 5	++
Carbaminsäure-phenylester	0,2	27,4	2,00	0,5	1	10′	1 : 5	++
Carbachol	0,2	36,5	2,20	0,1	0,22	5′	1 : 1,1	++
Mestinon	0,2	52,2	2,20	0,1	0,22	5′	1 : 1,1	++
Neostigmin	0,2	60,6	2,20	0,1	0,22	5′	1 : 1,1	++
Physostigmin	0,2	55,0	2,20	0,1	0,22	1′	1 : 1,1	++
Äthylacetat	1	88,0	3,00	0,5	1,50	5′	1 : 1,5	++
Phenylessig-säureäthyl-ester	1	164,0	3,00	0,5	1,50	5′	1 : 1,5	++

Tab. 6: Alkalische Hydrolyse der untersuchten Substanzen in äthanolischer Lösung unter Rückfluß.

\+ = teilweise hydrolysiert
++ = vollständig hydrolysiert

Substanz	NaOH	Zeit	Temp.
Meprobamat	3 n	15′	100°
Carisoprodol	3 n	10′	100°
Phenprobamat	3 n	10′	100°
Äthylurethan	3 n	10′	100°
Phenylurethan	3 n	15′	100°
Trichlorurethan	0,5 n	1′	100°
Ethinamat	6 n	10′	100°
Carbaminsäure-isopropylester	3 n	10′	100°
Carbaminsäure-phenylester	3 n	10′	100°
Äthylacetat	1 n	5′	100°
Phenylessig-säureäthylester	1 n	5′	100°

Tab. 7: Alkalische Hydrolyse der untersuchten Substanzen mit wässriger Natronlauge.

Zur Prüfung der Hydrolyse der Carbaminsäureester in künstlichem Darmsaft[24)] wurden jeweils 50 mg der Carbamate in 50 ml Darmsaft (pH 7,5) gegeben, und der Ansatz 5 bis 6 Stunden bei 37° gehalten. Anschließend wurden die Lösungen mit Äther extrahiert und dc untersucht. Eine vollständige Spaltung trat nicht ein.

Diese Prüfung wurde vergleichsweise wiederum mit Äthylacetat durchgeführt. Die Lösung wurde nach 5 Stunden mit Äther extrahiert und nach Abziehen des Äthers mit Hilfe der Hydroxamsäurereaktion auf nicht umgesetzten Ester geprüft. Es trat dabei vollständige Spaltung ein.

Die Verwendung von künstlichem Darmsaft unter Zusatz von Pankreatin und Ochsengalle über 12 Stunden bei 37° brachte keine Verbesserung der Ergebnisse bei der Hydrolyse der Carbaminsäureester.

d) Zusammenfassung der Ergebnisse der Hydrolyseversuche

Die erhaltenen Ergebnisse lassen erkennen, daß die meisten Carbaminsäureester durch die saure Hydrolyse erst nach intensiver Behandlung, z.B. mit 6 n HCl, gespalten werden. Ethinamat als Ester eines tertiären Alkohols läßt sich vergleichsweise leichter spalten, Carbonsäureester wie Äthylacetat und Phenylessigsäureäthylester werden aber noch viel schneller hydrolysiert. Beim Ethinamat unterliegt die Spaltung analog der Hydrolyse der Ester von tertiären Alkoholen einem $A_{Al}1$ - Mechanismus. Für diesen Mechanismus spricht auch der Befund, daß Ethinamat selbst durch starke Basen nur schwer hydrolysierbar ist.

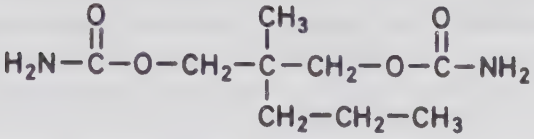
Die saure Hydrolyse der übrigen Carbamate verläuft recht gleichartig, die Modellsubstanzen Carbaminsäureisopropylester und Carbaminsäurephenylester zeigen dasselbe Verhalten. Als Reaktionsmechanismus ist ein $A_{Ac}2$ - Mechanismus anzunehmen, wobei vorwiegend der Carbonylsauerstoff protoniert wird. Die Protonierung am Carbonylsauerstoff ist eine Folge der Delokalisierung der Carbonyl -π - Elektronen und des freien Elektronenpaares am N - Atom, die durch den starken +M - Effekt der NH_2 - Gruppe unterstützt wird.

Die basenkatalysierte Hydrolyse als irreversible Hydrolyse zeigt im Wesentlichen keine großen Unterschiede bei den einzelnen Substanzen. Eine Ausnahme bildet das Trichlorurethan, das infolge des starken -I - Effektes der CCl_3 - Gruppe sehr rasch hydrolysiert wird. Auch Neostigmin, Pyridostigmin und Physostigmin lassen sich als "Phenolester" rasch hydrolysieren.

Als gemeinsamen Reaktionsmechanismus kann man analog zur Hydrolyse der Carbonsäureester und Carbonsäureamide einen $B_{Ac}2$ - Mechanismus annehmen.

Bei Verwendung von Pufferlösungen wie künstlichem Magensaft und künstlichem Darmsaft ist selbst nach Zusatz von Enzymen keine Hydrolyse erkennbar, d.h., daß der Abbau der Carbamate im menschlichen Organismus wohl nicht durch Hydrolyse im Magen-Darm-Kanal erfolgt, sondern hauptsächlich durch Hydroxylierung und Glucuronidierung. Teilweise werden die Stoffe aber auch unverändert ausgeschieden; über Meprobamat ist dies mehrfach berichtet worden.

C. Zur Farbreaktion des Meprobamats mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd



Meprobamat

Meprobamat kann auf Grund der im Molekül vorhandenen Aminogruppen durch eine Reihe von Farbreaktionen charakterisiert werden. Man kennt Reaktionen mit Hypochlorit nach Ellis und Hetzel[25], mit Neßlers Reagens nach Hydrolyse und Reaktionen mit aromatischen Aldehyden. Als Aldehydreagentien dienen in erster Linie Furfural und 4-Dimethylaminobenzaldehyd.

Mit Furfural[26] erhält man in Gegenwart von Säuren violette bis blaue Lösungen.

Mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd reagiert Meprobamat in Anwesenheit von Säuren je nach Reaktionsbedingungen unter Ausbildung von gelben, roten, blauen oder violetten Lösungen.

Gelbfärbung wird beobachtet, wenn Meprobamat mit einer 3proz. Lösung von 4-Dimethylaminobenzaldehyd in konz. Salzsäure versetzt wird. Diese Reaktion kann zur Sichtbarmachung von Meprobamat bei der PC und DC dienen, sowie zur colorimetrischen Bestimmung in pharmazeutischen Präparaten, wobei die Säurenkomponente variiert werden kann. Die Gelbfärbung tritt jedoch bei allen untersuchten Carbamaten auf (siehe S. 3,4 und 9) und ist nicht spezifisch. Außerdem treten die farbgebenden Produkte nur in geringer Konzentration auf. So wurden bei der Umsetzung von 0,04 Mol 4-Dimethylaminobenzaldehyd mit 0,01 Mol Meprobamat nur 6 mMol 4-Dimethylaminobenzaldehyd verbraucht. Diese Menge errechnet sich, wenn man den überschüssigen 4-Dimethylaminobenzaldehyd als Semicarbazon abtrennt. Auch das DC

25) G.H. Ellis, C.A. Hetzel, Analyt. Chem. 31, 1090 (1959)
26) G. Lagrange, J.J. Thomas, J. Pharmac. Belgique 13, 402 (1958)

der Reaktionsprodukte zeigt, daß diese im Vergleich zu den Ausgangsstoffen Meprobamat (1 mMol) und 4-Dimethylaminobenzaldehyd (1 - 4 mMol) nur in geringer Konzentration vorliegen. Es wurden die Reaktionsprodukte aufgetragen, die beim Ausschütteln bei verschiedenen pH - Bereichen (pH 3-4 und pH 9-10) mit Chloroform erhalten wurden. Es zeigte sich, daß bei den verschiedenen ph - Bereichen identische Produkte entstehen, wobei die Gelbfärbung beim Reinigen der Produkte verschwindet. Beim Besprühen des DC mit 3 n HCl zeigen zwei der einzelnen Reaktionsprodukte wiederum Gelbfärbung, die aber schnell verblaßt.

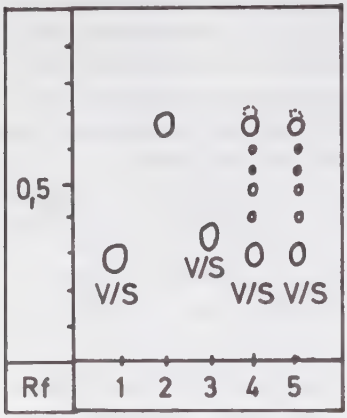


Abb. 3: Schematisches DC der Reaktionsprodukte von Meprobamat und 4-Dimethylaminobenzaldehyd/HCl

Fließmittel: Chloroform/Äthanol = 9 + 1

1 = Meprobamat
2 = 4-Dimethylaminobenzaldehyd
3 = 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3)
4 = Ausschüttelung bei pH 3-4
5 = Ausschüttelung bei pH 9-10

Die Flecke von 2, 4 und 5 sind im UV - Licht zu erkennen, die Flecke von 1 und 3 werden nach Detektion mit Vanillin-Schwefelsäure und Nachbehandlung bei 120° deutlich (V/S). Das Hydrolysenprodukt von Meprobamat, das 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3) entsteht bei dieser Reaktion nicht.

Die Aufnahme des Elektronenspektrums der gelben Reaktionslösung wird durch die hohe Konzentration an 4-Dimethylaminobenzaldehyd so gestört, daß das für die Gelbfärbung zu erwartende Maximum nicht zu erkennen ist.

Eine rotviolette Färbung wird gefunden, wenn Meprobamat in Gegenwart von Acetanhydrid, Antimon(III)-chlorid und einer 1proz. Lösung von 4-Dimethylaminobenzaldehyd in Benzol umgesetzt wird. Die Farblösung bleibt einige Stunden lang stabil[27].

Rotfärbung fanden Bourdon und Nicaise[28] bei der Reaktion von Meprobamat mit einer Lösung von 12 - 15 % 4-Dimethylaminobenzaldehyd in Anisol nach Zusatz von 4 % Aluminium(III)-chlorid in Methylcellosolve. Die Verfasser nehmen einen radikalischen Mechanismus an, ohne die Reaktion näher untersucht zu haben.

Violettfärbung tritt ein, wenn Meprobamat mit einer 10proz. Lösung von 4-Dimethylaminobenzaldehyd in konz. Schwefelsäure versetzt und nach kurzem Erwärmen im siedenden Wasserbad in Eiswasser gegeben wird. Diese Reaktion wurde in die Pharmacopée Francaise (Gall. 1965) als Identitätsprüfung auf Meprobamat aufgenommen und soll in dieser Arbeit näher untersucht werden.

Bei einer vergleichenden DC - Untersuchung der drei zuletzt beschriebenen Farbreaktionen wurde festgestellt, daß bei der Reaktion nach Gall. 1965 Meprobamat nahezu quantitativ umgesetzt wird. Da die Färbungen in verschiedenen Lösungsmitteln und unter verschiedenen Reaktionsbedingungen ($SbCl_3$, $AlCl_3$ und konz. H_2SO_4) entstehen, wurden bei dieser Untersuchung alle Farblösungen nach Eintropfen in Eiswasser mit 3 n NaOH

---

27) B.J. Ludwig, A.J. Hoffman, J. Amer. pharmac. Assoc. 48, 740 (1959)

28) R. Bourdon, A. Nicaise, Ann. Pharmac. Franc. 26, 647 (1968)

alkalisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformausschüttelungen wurden auf DC - Platten aufgetragen, im UV - Licht betrachtet und mit konz. Schwefelsäure bzw. Eisessig/Aceton besprüht. Beim Betrachten im UV - Licht wird deutlich, daß bei den Reaktionen in Gegenwart von $SbCl_3$ und $AlCl_3$ ähnliche Reaktionsprodukte entstehen. Beim Besprühen mit konz. Schwefelsäure zeigte nur das Reaktionsprodukt nach Gall. 1965 eine intensive Färbung. Beim Besprühen mit Eisessig/Aceton wurden die rosa gefärbten Flecke der beiden anderen Reaktionsprodukte schwach rötlich.

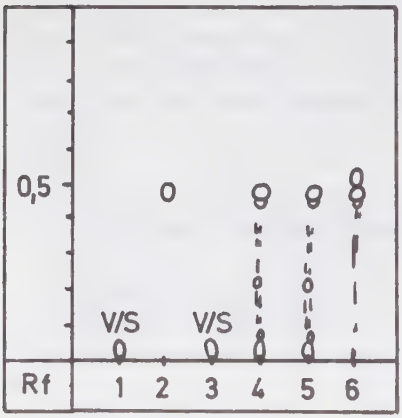


Abb. 4: Schematisches DC der Reaktionsprodukte von Meprobamat und 4-Dimethylaminobenzaldehyd in Ggw. von $SbCl_3$, $AlCl_3$ und konz. H_2SO_4

Fließmittel: Benzol/Äthylacetat = 7 + 3

1 = Meprobamat
2 = 4-Dimethylaminobenzaldehyd
3 = 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3)
4 = Reaktionsprodukt nach Ludwig und Hoffman
5 = Reaktionsprodukt nach Bourdon und Nicaise
6 = Reaktionsprodukt nach Gall. 1965

Die Flecke von Meprobamat (gelb) und 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3) (graublau) werden erst nach Detektion mit Vanillin/Schwefelsäure sichtbar. Die Flecke der Reaktionsprodukte 4 und 5 lassen erkennen, daß bei diesen Reaktionen Meprobamat nicht vollständig umgesetzt wird, während im Reaktionsprodukt nach Gall. 1965 kein Meprobamat nachzuweisen ist. Alle drei Reaktionsprodukte enthalten jedoch noch zu einem großen Prozentsatz 4-Dimethylaminobenzaldehyd.

Charakterisierung der Ausgangssubstanzen

4-Dimethylaminobenzaldehyd ist ein weißes bis schwach gelbliches, kristallines Pulver, das unter Lichteinwirkung Rosafärbung annimmt. Es ist leicht löslich in Äthanol, Chloroform, löslich in Äther, praktisch unlöslich in Wasser und wenig löslich in heißem Wasser.
Schmelzpunkt: 74 - 75°

Das Elektronenspektrum des 4-Dimethylaminobenzaldehyds in Methanol gemessen zeigt Maxima bei 240 nm ($\lg\varepsilon$ = 4,15) und 340 nm ($\lg\varepsilon$ = 4,57), wobei die Bande bei 240 nm der N-Dimethylgruppe und die Bande bei 340 nm der Aldehydgruppe zugeordnet werden kann.

Bei Verwendung von 0,1 n Schwefelsäure als Lösungsmittel ist zu erkennen, daß die Absorptionsintensität der Carbonylgruppe abnimmt. Es treten Maxima bei 240 nm ($\lg\varepsilon$ = 4,20) und bei 345 nm ($\lg\varepsilon$ = 4,05) auf.

Im IR - Spektrum des 4-Dimethylaminobenzaldehyds (s. Abb. 5) sind als charakteristische Signale die Banden eines 1,4 - disubstituierten Aromaten und die Banden der N-Methylgruppen zu erwarten. Das Spektrum zeigt auch ausgeprägte Signale bei 1650 cm^{-1}, 1590 cm^{-1}, 1520 cm^{-1}, 1425 cm^{-1}, 1225 cm^{-1} und 1150 cm^{-1}. Das Signal bei 1650 cm^{-1} wird durch die aromatische Aldehyd - C=O - Streckung hervorgerufen, die Signale

bei 1590 cm^{-1}, 1520 cm^{-1} und 1425 cm^{-1} lassen sich dem Benzolring (aromatische C=C - Streckung) zuordnen. Außerdem sind Banden im Bereich von 2960 bis 2870 cm^{-1} zu finden, die durch die CH_3 - Schwingungen der Methylgruppe auftreten. Die scharfe Bande bei 800 cm^{-1} kann den zwei benachbarten H - Atomen bei einem parasubstituierten Benzolring zugeordnet werden.

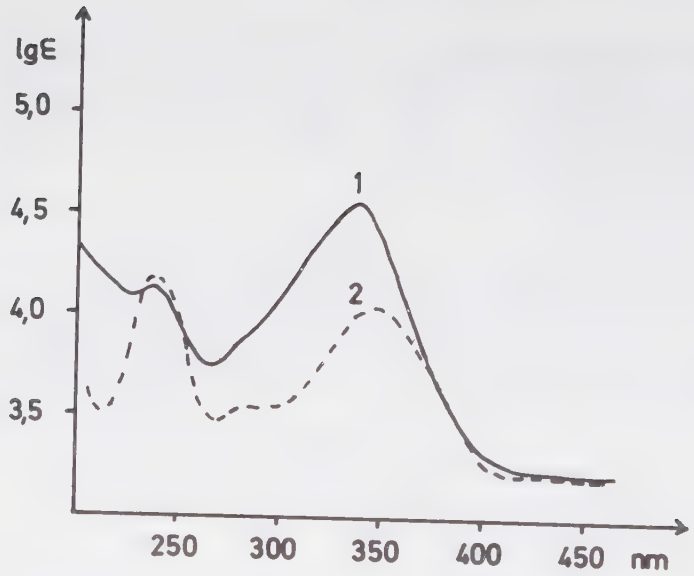


Abb. 5: Elektronenspektrum von 4-Dimethylaminobenzaldehyd

1 = _____ in Methanol

2 = -------- in 0,1 n Schwefelsäure

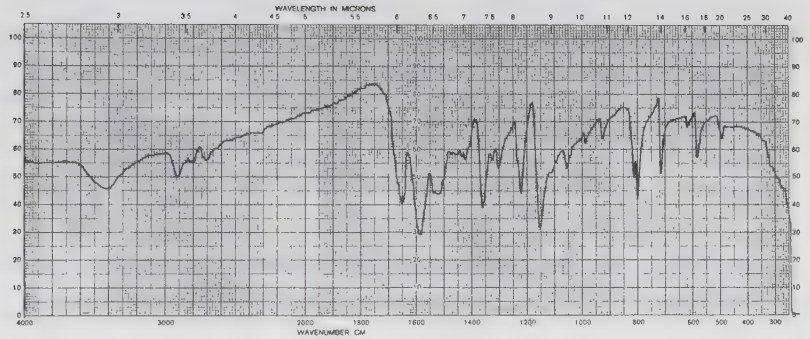


Abb. 6: IR - Spektrum des 4-Dimethylaminobenzaldehyds

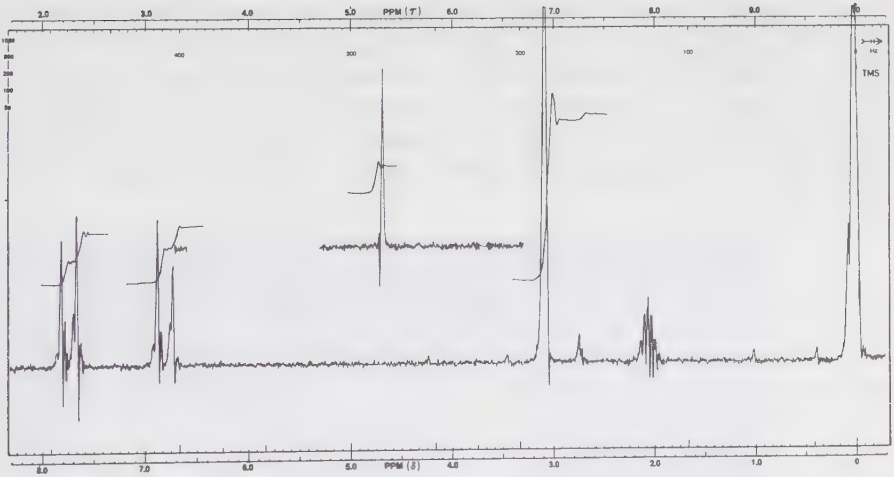


Abb. 7: NMR - Spektrum des 4-Dimethylaminobenzaldehyds

Im NMR - Spektrum des 4-Dimethylaminobenzaldehyds erscheint das Proton der aromatischen Aldehydgruppe bei τ = 0,65 ppm (Integration: 1). Bei τ = 2,21 und τ = 2,35 ppm erscheinen die beiden der Dimethylamino - Gruppe benachbarten Protonen h_a und h_c, bei τ = 3,15 und τ = 3,30 ppm erscheinen die der Aldehydgruppe benachbarten Protonen h_b und h_c als scharfe Singuletts. Die 6 Protonen der Dimethylamino - Gruppe ergeben ein scharfes Singulett bei τ = 6,93 ppm (Integration: 6).

Der Dicarbaminsäureester des 2-Methyl-2-n-propyl-propandiols-(1,3), das Meprobamat, ist ein weißes, kristallines, stark bitter schmeckendes Pulver. Es ist schwer löslich in Wasser, löslich in Chloroform und Äther, leicht löslich in Äthanol und Aceton. Schmp.: 103-107°, Mol.-Gew.: 218,36

Das Elektronenspektrum des Meprobamats kann analytisch nicht ausgewertet werden, da das Absorptionsmaximum zu weit im kurzwelligen Bereich liegt.

Im IR - Spektrum des Meprobamats (s. Abb. 8) treten die für Urethan - Derivate charakteristischen NH- und NHCO- Banden auf. Hierzu gehören die Schwingungen zwischen 3340 cm^{-1} und 3280 cm^{-1} und das Signal bei 1685 cm^{-1}, das der NHCO - Gruppe zugeordnet werden kann. Außerdem sind CH_3 - Valenzschwingungen zwischen 2975 cm^{-1} und 2880 cm^{-1}, sowie CH_3 - Deformationsschwingungen bei 1390 - 1370 cm^{-1} festzustellen.

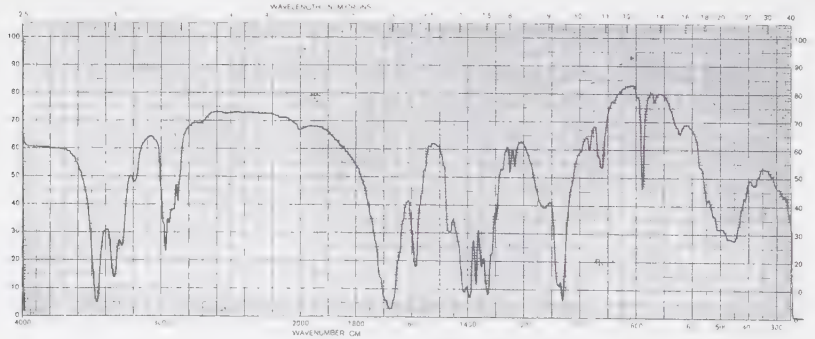


Abb. 8: IR - Spektrum des Meprobamats

NMR - Spektroskopie: Das Signal bei τ = 4,15 ppm konnte nach Ausschütteln mit D_2O den Protonen der beiden NH_2 - Gruppen zugeordnet werden. Bei τ = 6,17 ppm erscheinen die Protonen der beiden Carboxymethylengruppen. Die Protonen der restlichen Methylen- und Methylgruppen erscheinen als Dublett, das von einem Multiplett überlagert ist, im Bereich von τ = 8,75 ppm bis τ = 9,18 ppm.

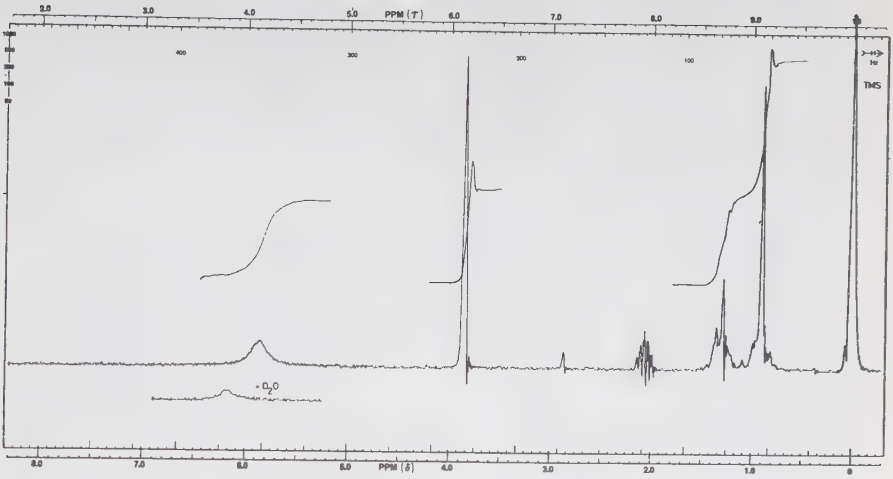


Abb. 9: NMR - Spektrum des Meprobamats

Spezifität der Nachweisreaktion

Nach Gall. 1965 werden 20 mg Meprobamat in 2 ml einer 10proz. Lösung von 4-Dimethylaminobenzaldehyd in konz. Schwefelsäure gelöst. Dabei entwickelt sich eine gelbe Färbung, die innerhalb einiger Minuten in Orange übergeht.

Nach zwei Minuten im siedenden Wasserbad wird die Färbung zunächst rot, dann braunrot. Die Mischung wird abgekühlt und tropfenweise zu 5 ml Eiswasser gegeben. Sie wird dabei zuerst rotviolett, dann violett bis blauschwarz.

Die Reaktion wurde zunächst mit Meprobamat und verwandten Stoffen durchgeführt, dann auch mit Vertretern anderer Stoffgruppen, wie z.B. Alkoholen, Diolen, Aldehyden, Ketonen, Harnstoffderivaten und Säureamiden. Die Ergebnisse sind in Tab. 8 zusammengestellt:

Untersuchte Substanz	Färbung bei Raumtemperatur	Färbung im Wasserbad (n. 2 Min.)	Färbung nach Eintropfen in Eiswasser
Meprobamat	gelb-orange	dunkelrot (intensiv)	blau, dann violett
Carisoprodol	schwach orange	dunkelrot (intensiv)	blau, dann violett
Phenprobamat	gelb	rotbraun	rot
Carbaminsäure-isopropylester	gelb, dann rot	dunkelbraun	violett
Carbaminsäure-phenylester	gelb	dunkelrot - braun	rot
Carbachol	schwach gelb	schwach rotbraun	blaßgelb
Pyridostigmin	gelb	gelbbraun	blaßgelb
Neostigmin	schwach gelb	gelbbraun	farblos
Physostigmin	schwach gelb	schwach braunrot	farblos
Äthylurethan	schwach gelb	schwach braunrot	gelb

Untersuchte Substanz	Färbung bei Raumtemperatur	Färbung im Wasserbad (n. 2 Min.)	Färbung nach Eintropfen in Eiswasser
Phenylurethan	schwach gelb	schwach braunrot	schmutzig gelb
Trichlorurethan	schwach gelb	braunrot	farblos
Ethinamat	dunkelbraun	dunkelbraun	schwarzviolett
Methanol	schwach gelborange	schwach gelborange	farblos
Äthanol	schwach gelborange	schwach gelborange	farblos
Propanol-(1)	rot	dunkelbraun	violett, dann rotbraun
Propanol-(2)	rot	dunkelbraun-rot	violett, dann rotbraun
Butanol-(1)	braunrot	dunkelbraun-rot	rotviolett, dann braun
Butanol-(2)	dunkelbraun-rot	dunkelbraun	rotviolett, dann braun
Butanol-(3)	braunrot	dunkelbraun	rotviolett, dann braunrot
Pentanol-(2)	dunkelbraun-rot	dunkelbraun	rotviolett
4-Methyl-2-pentanol	dunkelbraun-rot	dunkelbraun	rotviolett
Hexanol-(1)	braunrot	braun	rotviolett, verblaßt
Cyclohexanol	braunrot	dunkelbraun	gelborange
Menthol	rot	dunkelbraun	rotviolett
Cholesterin	braunrot	dunkelbraun	blauviolett, dann graublau

Untersuchte Substanz	Färbung bei Raumtemperatur	Färbung im Wasserbad	Färbung nach Eintropfen in Eiswasser
Propandiol-(1,3)	rot	dunkelbraun-rot	blauviolett
2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3)	braunrot	dunkelbraun-rot	blauviolett
Glycerin	farblos	dunkelbraun	braunviolett
Butandiol-(1,4)	dunkelbraun	dunkelbraun	dunkelblau verblaßt
Äthylenglykol	gelb	hellbraun	farblos
Pinakol-hexahydrat	dunkelbraun-rot	dunkelbraun-rot	blauviolett-rotviolett
Acetaldehyd	dunkelbraun	dunkelbraun	graubraun
2-Methylvaleraldehyd	dunkelbraun	dunkelbraun	grauviolett
Methyläthylketon	braunrot	braunrot	rotviolett, verblaßt
Cyclopentanon	dunkelrotbraun	braunrot	graubraun
Cyclohexanon	dunkelrot	schwarzbraun	hellbrauner Nd.
Pinakolon	dunkelbraun-rot	dunkelbraun	blauviolett-rotviolett
Mesityloxid	dunkelbraun-rot	dunkelbraun	blauviolett-rotviolett
Harnstoff	gelborange	gelborange	gelb
Thioharnstoff	gelb	gelb	gelb
Carbromal	farblos	farblos	farblos
Guanidin-HCl	braungelb	braungelb	farblos
Acetamid	braungelb	braungelb	farblos

Tab. 8: Spezifität der Farbreaktion

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß unter gleichen Bedingungen eine ganze Reihe von Stoffen ähnliche Färbungen wie Meprobamat liefert. Bei den Carbaminsäureestern sind das allerdings nur Carisoprodol, Carbaminsäureisopropylester und Ethinamat, bei den Alkoholen einige höherkettige, cyclische und mehrwertige Alkohole (Diole). Hervorzuheben ist hierbei das 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3), das bei der alkalischen und sauren Hydrolyse des Meprobamats und Carisoprodols entsteht. Violette Färbungen geben auch 2-Methylvaleraldehyd (Ausgangsstoff zur Meprobamat-Synthese), Pinakolon und Methyläthylketon. Die beobachtete Violettfärbung ist jedoch bei allen betreffenden Substanzen wenig beständig. Sie geht besonders bei den Alkoholen schnell in eine rotbraune Färbung über, während Meprobamat, Carisoprodol und 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3) einige Minuten eine Violettfärbung aufweisen.
Keine vergleichbare Färbung tritt bei den Harnstoffderivaten und Säureamiden auf, Aminosäuren zeigen ebenfalls keine Reaktion.

Elektronenspektren der Farbreaktion

1. Messung im sichtbaren Bereich:

Da die beobachtete Violettfärbung wenig beständig ist, wurden die Messungen unmittelbar nach dem Eintropfen der Reaktionslösung in Eiswasser vorgenommen. Die Untersuchung wurde an Meprobamat, Carisoprodol, 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3), Menthol und Propanol-(2) durchgeführt. Die Elektronenspektren ergaben dabei ähnliche Spektren, d.h. die Hauptmaxima lagen im Bereich zwischen 560 nm und 535 nm, die Minima im Bereich zwischen 450 nm und 445 nm. (Siehe Tabelle auf Seite 90). Die spezifische Extinktion ist bei Meprobamat und Carisoprodol vergleichsweise geringer.

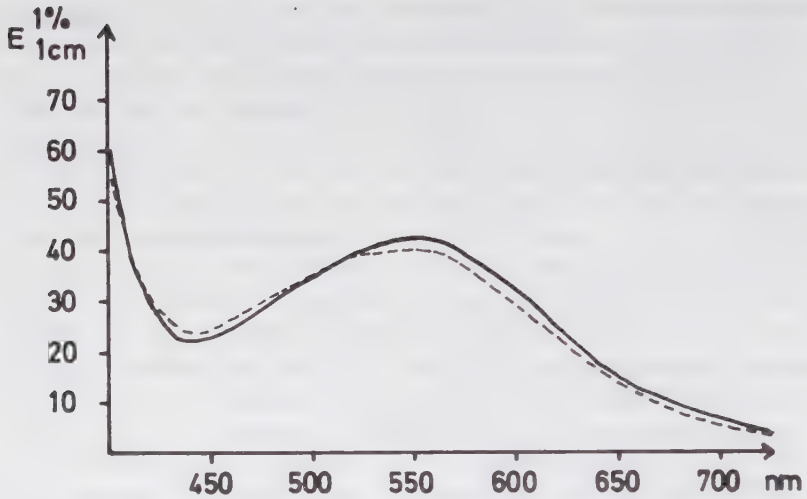


Abb. 10: Elektronenspektren der Farblösungen nach Eintropfen in Eiswasser —— = Meprobamat --- = Carisoprodol

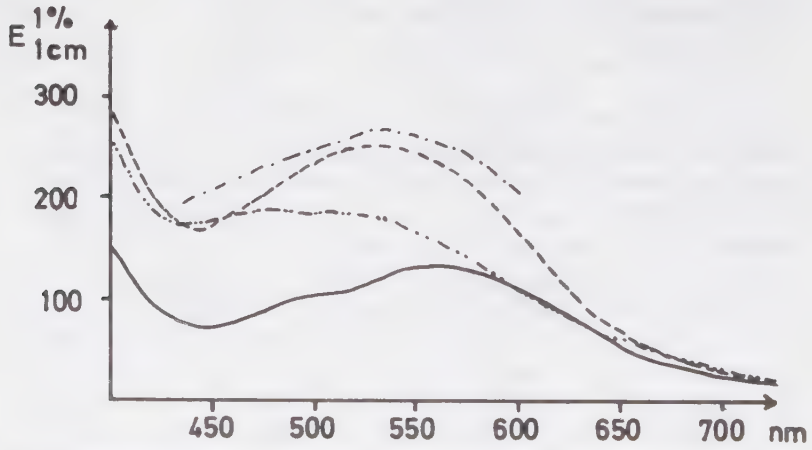


Abb.11: Elektronenspektren der Farblösungen nach Eintropfen in Eiswasser

--- = 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3)
—— = Menthol
-·- = Propanol-(2), Messung sofort
-·· = Propanol-(2), Messung nach 2 Min.

2. Messung im UV - Bereich:

Zur Messung im UV - Bereich wurden die violetten Farblösungen, die nach Reaktion mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd/konz. Schwefelsäure und nach Eintropfen in Eiswasser erhalten wurden, mit Wasser 1:10 verdünnt (Einwaage bezogen auf 4-Dimethylaminobenzaldehyd: 1 mg/100 ml) und im Bereich zwischen 450 nm und 200 nm gemessen. Vergleichsweise wurde ein Blindversuch mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd durchgeführt. Die untersuchten Substanzen ergaben dabei dieselben Spektren wie 4-Dimethylaminobenzaldehyd im Blindversuch, die Hauptmaxima lagen bei 352 nm, die Minima bei 267 nm.
(Siehe Tabelle auf Seite 93).

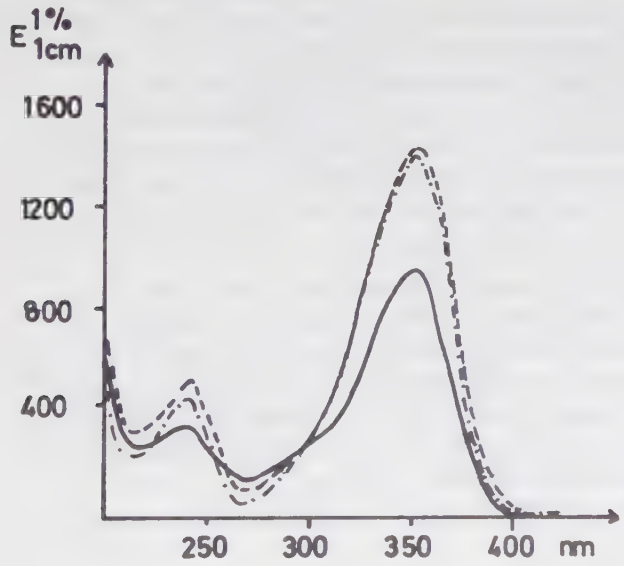


Abb. 12: Elektronenspektren der auf 1:10 verdünnten Farblösungen im UV - Bereich

——— = Carisoprodol
-·-·- = 4-Dimethylaminobenzaldehyd (Blindvers.)
---- = 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3)

Auf Grund der violetten Färbungen, die bei der Prüfung der höheren und cyclischen Alkohole entstanden, und auf Grund der ähnlichen Elektronenspektren der untersuchten Substanzen lag es nahe, zu untersuchen, ob bei der Reaktion des Meprobamats mit konz. Schwefelsäure primär das 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3) entsteht, das dann in einem weiteren Schritt mit der konz. Schwefelsäure und 4-Dimethylaminobenzaldehyd die Färbung gibt. Damit wären die Aminogruppen des Meprobamats an der Reaktion nicht beteiligt, und es wäre ein ähnlicher Reaktionsmechanismus anzunehmen wie bei der Reaktion des Isopropanols mit 3-Nitrobenzaldehyd oder 4-Dimethylaminobenzaldehyd.

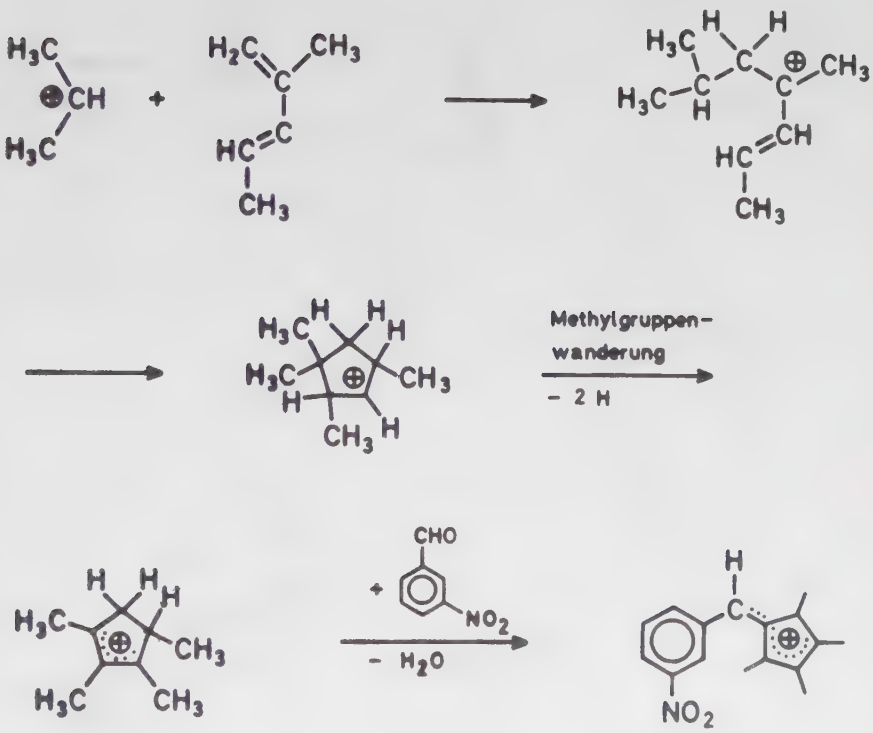
Beim Nachweis von Propanol-(2) mit 3-Nitrobenzaldehyd und konz. Schwefelsäure wiesen Auterhoff und Lang[29] nach, daß der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion zwischen Propanol-(2) und konz. Schwefelsäure die Bildung von ungesättigten Kohlenwasserstoffen ist. Die ungesättigten Kohlenwasserstoffe cyclisieren in konz. Schwefelsäure zu Cyclopentenylcarbeniumionen, und diese reagieren mit dem aromatischen Aldehyd unter Rotfärbung, die auf der Bildung von Substanzen mit Fulvencharakter beruht.

Cyclopentenylcarbeniumionen entstehen nach Auterhoff und Bertram[30] auch beim Nachweis von Menthol mit Vanillin/Schwefelsäure. Bei dieser Reaktion werden aus Menthol und Schwefelsäure primär Carbeniumionen gebildet, die zu gesättigten Kohlenwasserstoffen und Cyclohexadienylkationen disproportionieren. Die Cyclohexadienylkationen isomerisieren zu Cyclopentenylkationen, die mit Vanillin unter Violettfärbung reagieren, wobei teilweise eine Polymerisation eintritt.

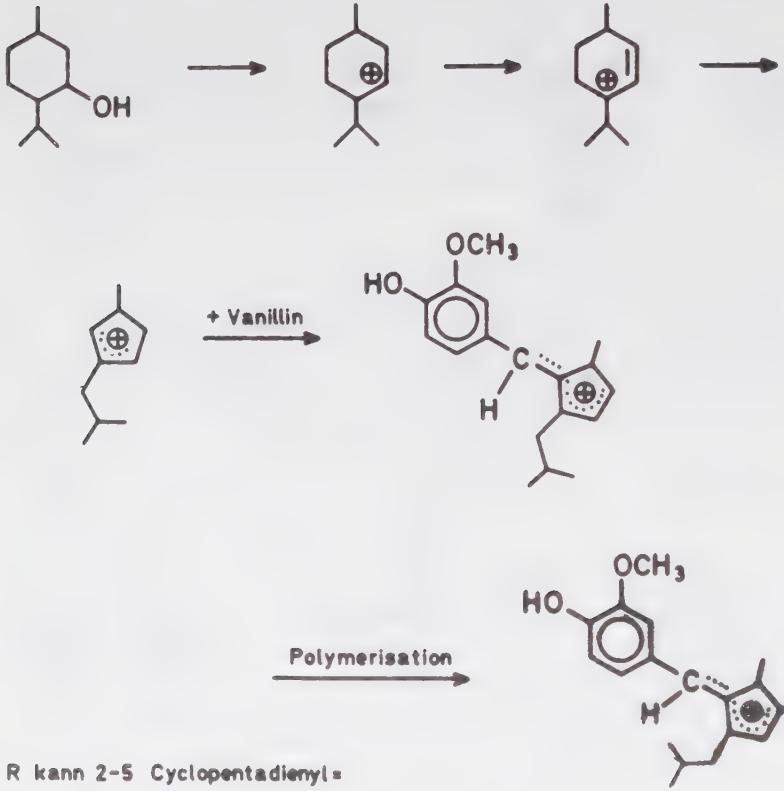
---

29) H. Auterhoff, C.-J. Lang, Arch. Pharmaz. 305, 845 (1972)
30) H. Bertram, Dissertation 1973

Nachweis von Propanol-(2) nach Auterhoff und Lang[29]:

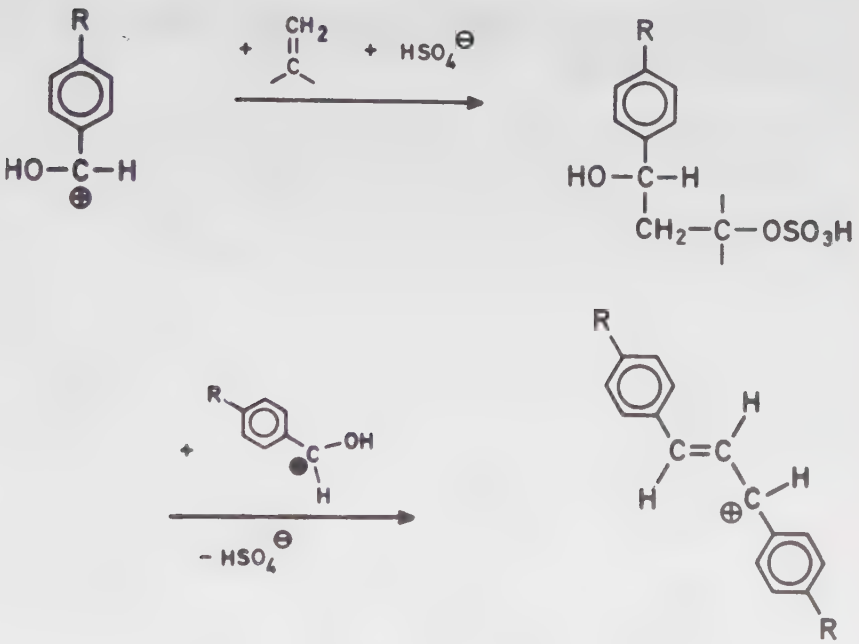


Nachweis von Menthol mit Vanillin-Schwefelsäure nach Auterhoff und Bertram[30]:



R kann 2-5 Cyclopentadienyl-resten entsprechen

Andererseits besteht auch die Möglichkeit, daß Trimethinfarbstoffe entstehen, wie von Brieskorn und Otteneder postuliert wurde[31]. Die Reaktion wird von den Autoren so formuliert, daß der Aldehyd elektrophil an das Olefin addiert wird, und dieses Zwischenprodukt mit einem zweiten Aldehydmolekül zu einem Trimethinfarbstoff reagiert:



31) C.H. Brieskorn, H. Otteneder, Chem. Ber. 103, 363 (1970)

Da das Hauptprodukt der Isopropanol - Reaktion wahrscheinlich aus den fulvenartigen Produkten besteht, wurde zunächst untersucht, ob auch Meprobamat in Gegenwart von konz. Schwefelsäure Cyclopentenylcarbeniumionen bildet. Dieselbe Reaktion konnte auch von 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3) erwartet werden, das bei der Hydrolyse von Meprobamat entsteht.

Elektronenspektren verschiedener Carbamate und Alkohole in konz. Schwefelsäure

Cyclopentenylcarbeniumionen können u.a. durch Elektronenspektren in konz. Schwefelsäure nachgewiesen werden. So wurde die Reaktion des Meprobamats und die Reaktion der Substanzen, die im Vergleich zum Meprobamat eine positive Farbreaktion ergaben (s. Tab. 8), in konz. Schwefelsäure untersucht.

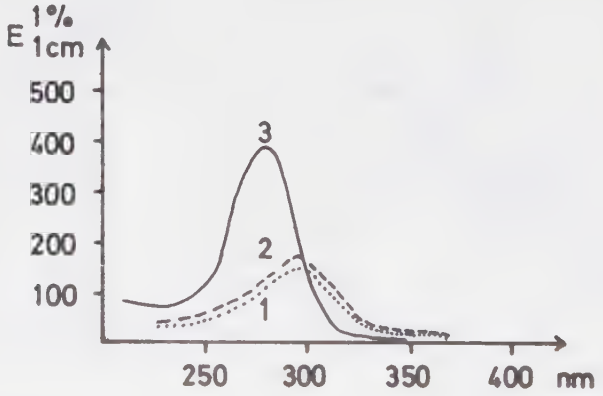


Abb. 13: Elektronenspektren von Carisoprodol = 1 in konz. Schwefelsäure
Meprobamat = 2
Ethinamat = 3

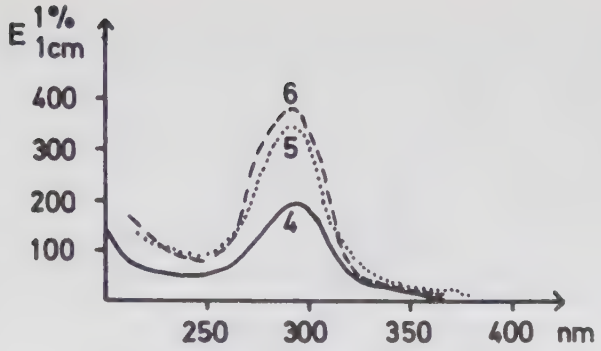


Abb. 14: Elektronenspektren von Propanol-(1) = 4 in konz. Schwefelsäure
Propanol-(2) = 5
Butanol-(1) = 6

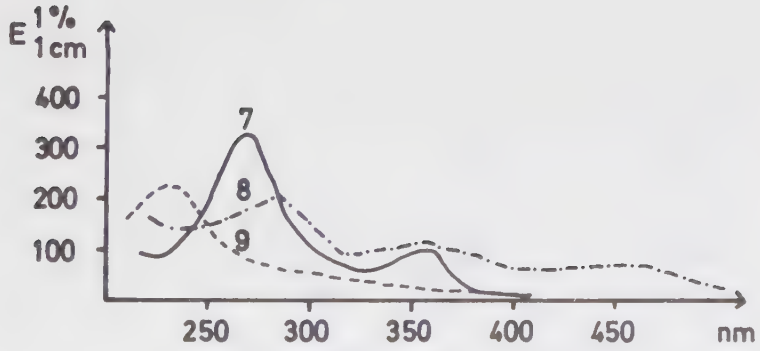


Abb. 15: Elektronenspektren von Propandiol-(1,3) = 7
in konz. Schwefels. Butandiol-(1,4) = 8
Glycerin = 9

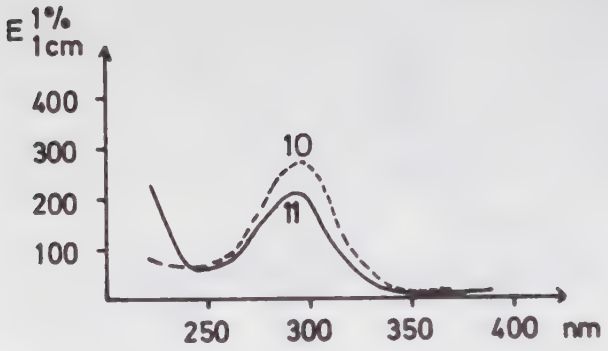


Abb. 16: Elektronenspektren von 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3) = 10
in konz. Schwefelsäure
Pinakolhexahydrat = 11

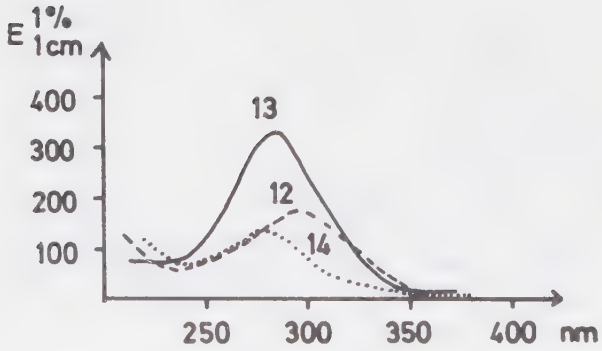


Abb. 17: Elektronenspektren von Pinakolon = 12
in konz. Schwefelsäure
2-Methylvaleraldehyd = 13
Mesityloxid = 14

Die Elektronenspektren der untersuchten Substanzen ergaben in konz. Schwefelsäure nach 15 Min. Erhitzen im siedenden Wasserbad ähnliche Spektren. Beim Vergleich der Maxima der einzelnen Substanzen erkennt man, daß diese meist im Bereich von 280 - 297 nm liegen. Die Werte von 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3), Meprobamat und Carisoprodol stimmen dabei mit einem Maximum von 297 nm überein (s. Tabelle auf S.94). Die für Cyclopentenylcarbeniumionen typischen Maxima liegen nach Olah[32] im Bereich von 275 bis 301 nm.

Auf Grund dieser Ergebnisse wurde nun speziell die Reaktion zwischen Meprobamat und konz. Schwefelsäure und vergleichsweise die Reaktion zwischen 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3) und konz. Schwefelsäure untersucht.

Untersuchung der Reaktion zwischen Meprobamat und konzentrierter Schwefelsäure

Zur Untersuchung der Reaktion zwischen Meprobamat und konz. Schwefelsäure wurde das Meprobamat in konz. Schwefelsäure gelöst und innerhalb von 30 Min. unter starkem Rühren auf 80° erhitzt. Nach Beendigung der dabei auftretenden CO_2 - Entwicklung wurde die Reaktionslösung noch weitere 45 Min. bei 80° gehalten. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mehrmals mit n-Hexan ausgeschüttelt, um auf schwefelsäureunlösliche Produkte zu prüfen. Nach Einengen der n-Hexanausschüttelungen und dc Untersuchung war jedoch kein Produkt zu finden.

Nun wurde die Reaktionslösung auf die zweifache Menge Eis gegeben, wobei eine dunkelbraune, trübe Lösung entstand. Diese wurde mit n-Hexan ausgeschüttelt, die n-Hexanausschüttelungen getrocknet und eingeengt. Zurück blieb ein

32) G.A. Olah, C.U. Pittman jr., M.C.R. Symons, Carbonium Ions Vol. I, 176 (1968), Verlag: Wiley-Interscience, New York

braungelbes Öl, das als KW-M bezeichnet wurde. Eine dc Untersuchung des Rohproduktes KW-M zeigt, daß KW-M mit anderen Produkten verunreinigt ist.

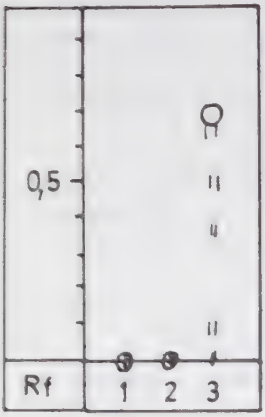


Abb. 18: Schematisches DC des Reaktionsproduktes von Meprobamat und konz. Schwefelsäure

Fließmittel:
Benzol/Methylenchlorid

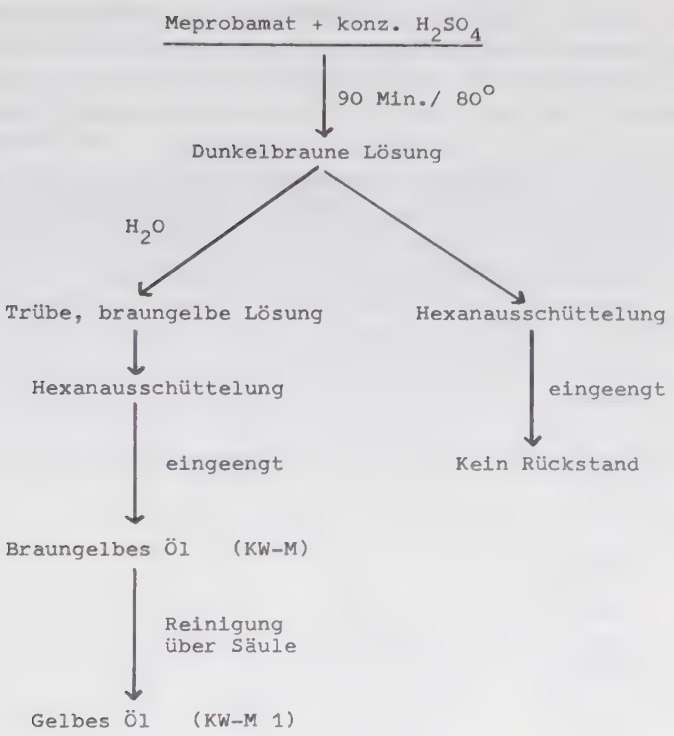
= 8 + 2

1 = Meprobamat (gelb, dann blau)
2 = 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3) (graublau)
3 = Rohprodukt KW-M (rotviolett)

Meprobamat und 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3) bleiben am Start sitzen, KW-M hat einen Rf - Wert von 0,68 (Hauptprodukt). Die Flecke von KW-M sind im UV - Licht zu erkennen, die Färbungen kommen durch Detektion mit Vanillin-Schwefelsäure (1g/100 ml konz. H_2SO_4) und Nachbehandlung bei 120° zustande, wobei die Färbung von KW-M bei Raumtemperatur spontan auftritt.

Die weitere Reinigung des Rohproduktes KW-M erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel Merck (0,2-0,5 mm) mit einem Gemisch von Benzol Methylenchlorid (80 + 20) als Fließmittel.

Schema der Reaktion zwischen Meprobamat und konz. H_2SO_4



Nach den Reinigungsschritten wurde ein klares, gelbes Öl gewonnen (KW-M 1).

Auf der DC - Platte (vgl. Abb. 23) war jetzt nur noch ein Fleck mit einem Rf - Wert von 0,68 zu erkennen, der durch Vanillin/ Schwefelsäure rotviolett gefärbt wird.

Bei einem Blindversuch (Reaktion ohne Meprobamat) konnte n-Hexan durch Destillation über eine Kolonne vollständig zurückgewonnen werden; n-Hexan wird also durch verdünnte und konz. Schwefelsäure nicht angegriffen.

Nachweis der Cyclopentenylcarbeniumionen

Das gelbe Öl, das durch Reinigung über die Säule gewonnen wurde, färbt sich mit konz. Schwefelsäure dunkelbraunrot. Eine Lösung in Chloroform färbt sich mit Antimontrichloridlösung dunkelviolett, Kaliumpermanganatlösung wird rasch entfärbt. Eine Bromlösung in Tetrachlorkohlenstoff wird ebenfalls sofort entfärbt. Das gelbe Öl wird beim Stehen unter Lichteinwirkung nach einigen Tagen dunkler und zuletzt zähflüssig. Haltbarer ist es beim Aufbewahren unter Lichtausschluß.
Im Elektronenspektrum (gemessen in Chloroform) findet man ein Maximum bei 245 nm. Gemessen in konz. Schwefelsäure zeigt KW-M 1 kurze Zeit nach dem Zusammengeben aber ein Maximum bei 297 nm. Zuerst auftretende Nebenmaxima bei 370 und 450 nm verschwinden in einigen Stunden völlig.

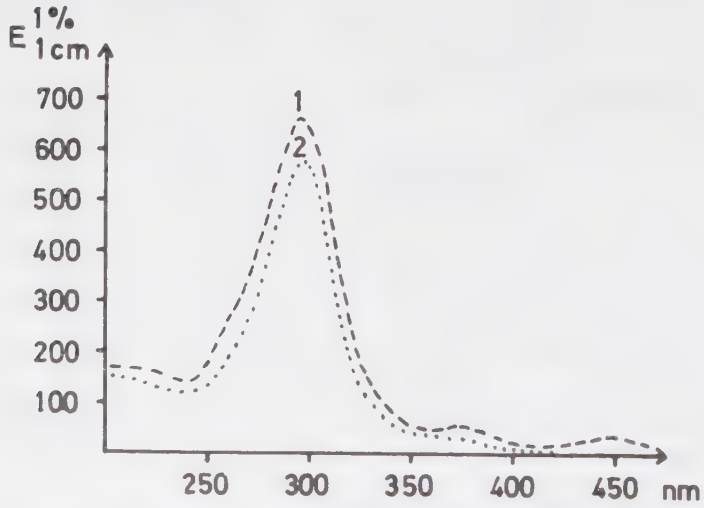


Abb. 19: Elektronenspektrum von KW-M 1 in konz. Schwefelsäure

1 = kurze Zeit nach dem Zusammengeben

2 = nach 3 Stunden

Im IR - Spektrum von KW-M 1 sind Signale zwischen 2960 cm^{-1} und 2850 cm^{-1} (CH - Valenzschwingungen), CH - Deformationsschwingungen bei 1435 cm^{-1} und symmetrische Deformationsschwingungen bei 1370 cm^{-1} zu erkennen, die CH - Einfachbindungen zuzuordnen sind. Doppelbindungsabsorptionen bei 1600 cm^{-1} treten nur schwach auf, da diese vermutlich alkyliert sind.

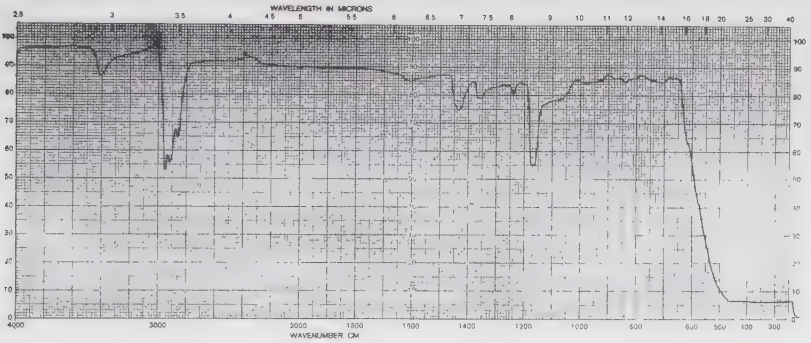
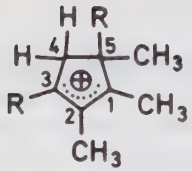


Abb. 20: IR - Spektrum von KW-M 1

Im NMR - Spektrum von KW-M 1 in $CDCl_3$ treten Signale bei τ = 8,99 ppm, τ = 8,20 ppm und τ = 8,32 ppm auf, die Methylen- und Methylgruppen zugeordnet werden können.

Das NMR - Spektrum in D_2SO_4 zeigt Signale bei τ = 6,50 ppm, die typisch sind für Protonen von CH_2 - oder CH - Gruppen, die am C-4 oder C-5 des Cyclopentenylcarbeniumions sitzen. Das Signal bei τ = 7,17 weist auf eine Methyl- oder eine Methylengruppe am C-1 und C-3 hin, das Signal bei τ = 7,83 ppm ist charakteristisch für eine Methylgruppe am C-2. Das Signal bei τ = 8,63 ppm kann einer Methylgruppe am C-4 zugeordnet werden. Das Signal bei τ = 9,00 ppm ist charakteristisch für Methylgruppen von größeren Alkylresten.



"Cyclopentenylcarbeniumion"

- allgemeine Formel -

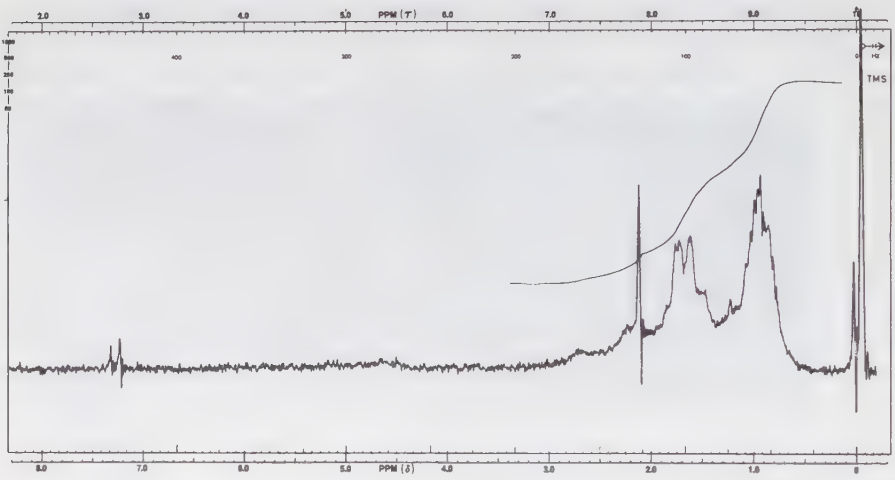


Abb. 21: NMR - Spektrum von KW-M 1 in $CDCl_3$

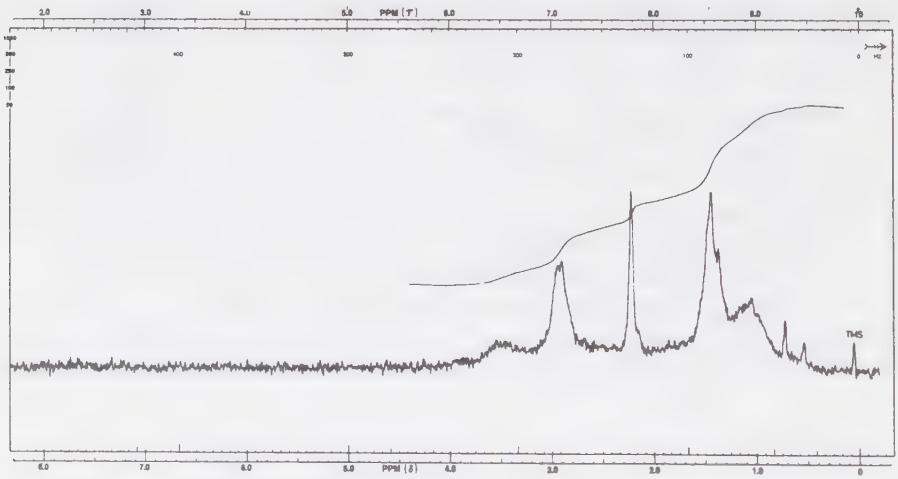


Abb. 22: NMR - Spektrum von KW-M 1 in D_2SO_4

Die hier erhaltenen τ - Werte stimmen mit den τ - Werten aus der Literatur überein, die Zuordnung der Substituenten zu den Atomen C-1 bis C-5 ist aus der Literatur über Cyclopentenylcarbeniumionen entnommen.

Cyclopentenylcarbeniumionen wurden bereits mehrfach beschrieben. So ist bei Olah[32] eine Aufstellung der Darstellungsmöglichkeiten zu finden. N.C. Deno[33] und Mitarbeiter stellten Cyclopentenylcarbeniumionen aus cyclischen Dienen durch Protonierung mit konz. Schwefelsäure her, außerdem durch Disproportionierungsreaktionen von cyclischen und höheren Alkoholen und Olefinen mit konz. Schwefelsäure. T.S. Sorensen[34] stellte Cyclopentenylcarbeniumionen aus Trienen und konz. Schwefelsäure her. Die untersuchten Substanzen wurden direkt durch NMR - Spektroskopie in D_2SO_4 und durch UV - Messungen analysiert, da Cyclopentenylcarbeniumionen nur in Schwefelsäure stabil sind.

Deno und Sorensen fanden übereinstimmend im Elektronenspektrum der untersuchten Ionen je nach Alkylierung Maxima im Bereich von 275 - 310 nm. Auch die Werte der NMR - Spektroskopie der schwefelsauren Lösungen stimmen nahezu überein. Dabei wurden Regeln aufgestellt, nach denen die Struktur der entstandenen Cyclopentenylcarbeniumionen charakterisiert werden kann:

Die NMR - Spektren der schwefelsauren Lösungen zeigen Signale im Bereich von τ = 6,73 - 6,51 ppm, die typisch sind für Protonen, die am C-4 oder C-5 des Cyclopentenylcarbeniumions sitzen. Das Signal im Bereich von τ = 7,17 - 7,10 ppm ist einer Methyl- oder Methylengruppe am C-1 und C-3 zuzuordnen. Das Signal bei τ = 7,87 - 7,70 ppm ist charakteristisch für eine Methylgruppe am C-2, das Signal bei τ = 8,68 - 8,54 ppm für eine Methylgruppe am C-4. Das Signal bei 9,00 ppm weist auf Methylprotonen von größeren Alkylgruppen hin.

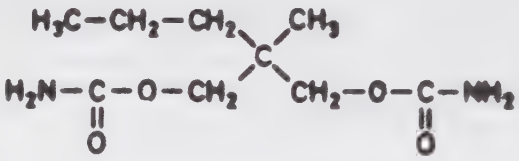
---

33) N.C. Deno, H.G. Richey u.a., J. Amer. chem. Soc. 85, 2995 (1963) u. 86, 1745 (1964)

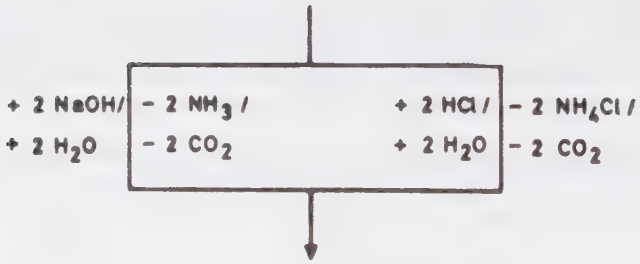
34) T.S. Sorensen, Canad. J. Chem. 42, 2768 (1964)

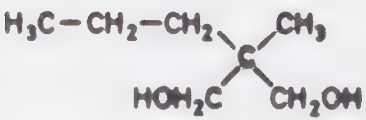
Untersuchung der Reaktion zwischen 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3) und konzentrierter Schwefelsäure

2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3) - hier kurz als "Diol" bezeichnet - wurde nach vier verschiedenen Methoden dargestellt, und zwar durch alkalische Hydrolyse von Meprobamat und Carisoprodol, durch saure Hydrolyse von Meprobamat und aus 2-Methylvaleraldehyd, Formaldehyd und Kalilauge durch Aldolreaktion mit anschließender Cannizzaro-Reaktion. Alle Produkte waren identisch.

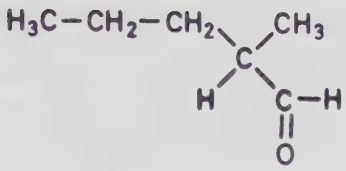


Meprobamat



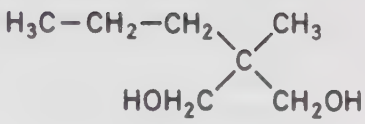


"Diol"



1. Aldol-Reaktion
2. Cannizzaro-Reaktion

2-Methylvaleraldehyd



"Diol"

Zur Untersuchung der Reaktion zwischen "Diol" und konz. Schwefelsäure wurde das synthetische Produkt aus 2-Methylvaleraldehyd verwendet.

Dazu wurde das "Diol" in konz. Schwefelsäure gelöst und unter starkem Rühren langsam auf 80° erhitzt. Die zuerst schwach gelbe Lösung wurde dabei dunkelbraun. Nach einer Stunde bei 80° und nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mehrmals mit n-Hexan ausgeschüttelt, um auf schwefelsäureunlösliche Produkte zu prüfen. Nach Einengen und Abziehen des n-Hexans war jedoch kein Rückstand festzustellen, auch eine dc Untersuchung ergab kein Ergebnis.

Nun wurde die Reaktionslösung auf die zweifache Menge Eis gegeben, wobei eine dunkelbraune, trübe Lösung entstand. Diese wurde mit n-Hexan ausgeschüttelt, die Hexanausschüttelungen getrocknet und eingeengt. Zurück blieb ein braungelbes Öl, das als KW-D bezeichnet wurde. Es war etwas dunkler als das Rohprodukt KW-M. Eine dc Untersuchung zeigt, daß KW-D noch kein reines Produkt ist.

Die weitere Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel Merck (0,2-0,5 mm) mit einem Gemisch von Benzol/Methylenchlorid (80 + 20) als Fließmittel.

Dabei wurde ein klares, gelbes Öl gewonnen, das die Bezeichnung KW-D 1 erhielt.

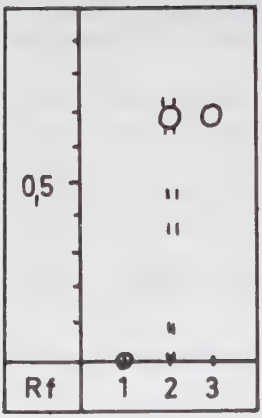


Abb. 23: Schematisches DC des Reaktionsproduktes von "Diol" und konz. Schwefelsäure

Fließmittel I:
Benzol/Methylenchlorid
= 8 + 2

1 = "Diol" (blaugrau)
2 = Rohprodukt KW-D (rotviolett)
3 = gereinigtes Produkt KW-D 1 (rotviolett)

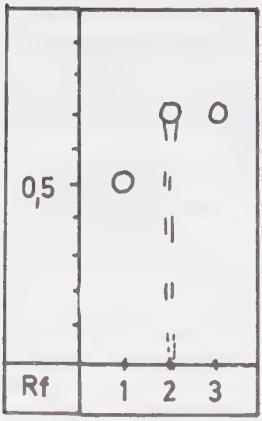


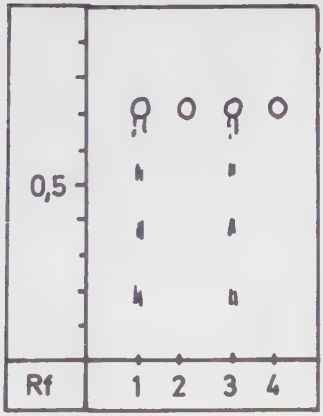
Abb. 24: Schematisches DC des Reaktionsproduktes von "Diol" und konz. Schwefelsäure

Fließmittel II:
Aceton/Benzol = 8 + 2

1 = "Diol" (blaugrau)
2 = Rohprodukt KW-D (rotviolett)
3 = gereinigtes Produkt KW-D 1

Das "Diol" bleibt bei Fließmittel I am Start sitzen, bei Fließmittel II erreicht es einen Rf - Wert von 0,52. KW-D besitzt einen Rf - Wert von 0,68, bei Fließmittel II einen Rf - Wert von 0,71. Daneben sind Schwanzbildung und Verunreinigungen am Start zu erkennen. KW-D 1 besteht nur noch aus einem Fleck mit Rf Wert von 0,68 bzw. 0,71. Die Färbungen kommen durch Detektion mit Vanillin-Schwefelsäure zustande, zur Nachbehandlung wird 5 Min. bei 120° erhitzt.

Die DC - Untersuchung läßt also erkennen, daß die Produkte KW-M und KW-M 1 in ihrem dc Verhalten identisch sind mit KW-D und KW-D 1. Dies wurde durch ein DC bestätigt, bei dem alle 4 Produkte unter gleichen Bedingungen chromatographiert wurden. Die gereinigten Produkte KW-M 1 und KW-D 1 haben einen gemeinsamen Rf - Wert von 0,71.



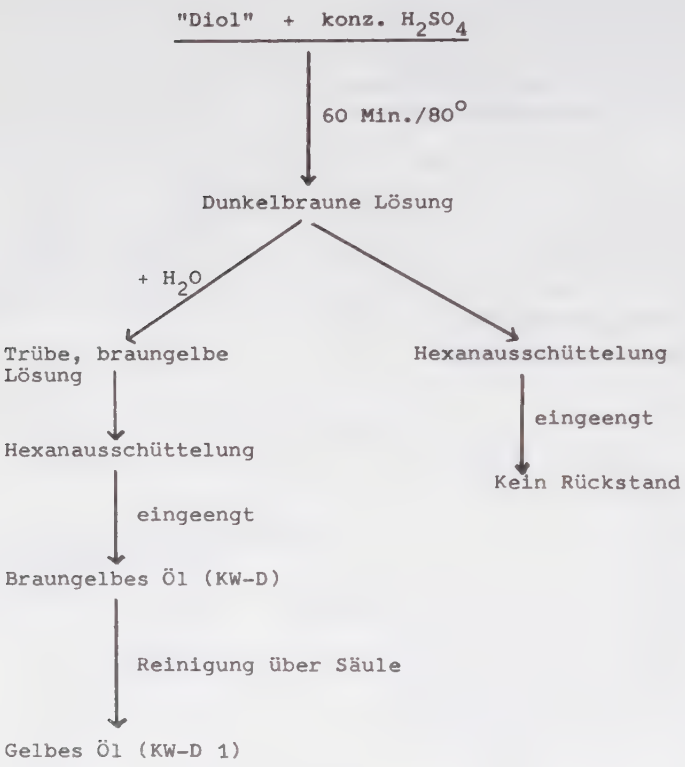
1 = KW-M
2 = KW-M 1
3 = KW-D
4 = KW-D 1

Abb. 25: Schematisches DC der Reaktionsprodukte von Meprobamat und "Diol" und konz. Schwefelsäure

Fließmittel:
Aceton/Benzol = 8 + 2

Schema der Reaktion zwischen

"Diol" und konz. H_2SO_4



Farbreaktion von KW-M 1 und KW-D 1 mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd/konz. Schwefelsäure

Versetzt man jeweils 10 mg KW-M 1 und KW-D 1 mit 2 ml einer 10proz. Lösung von 4-Dimethylaminobenzaldehyd in konz. H_2SO_4, so tritt sofort eine dunkelrotbraune Färbung ein. Beim Eintropfen in Eiswasser entsteht bei beiden Reaktionslösungen eine blauviolette Färbung.

Die Elektronenspektren der Farblösungen zeigen Maxima bei 595 und 555 nm. Vergleichsweise wurden Elektronenspektren nach Reaktion von KW-M 1 und KW-D 1 mit einer 10proz. Lösung von 4-Dimethylaminobenzaldehyd in 70proz. Perchlorsäure aufgenommen (s. S. 92).

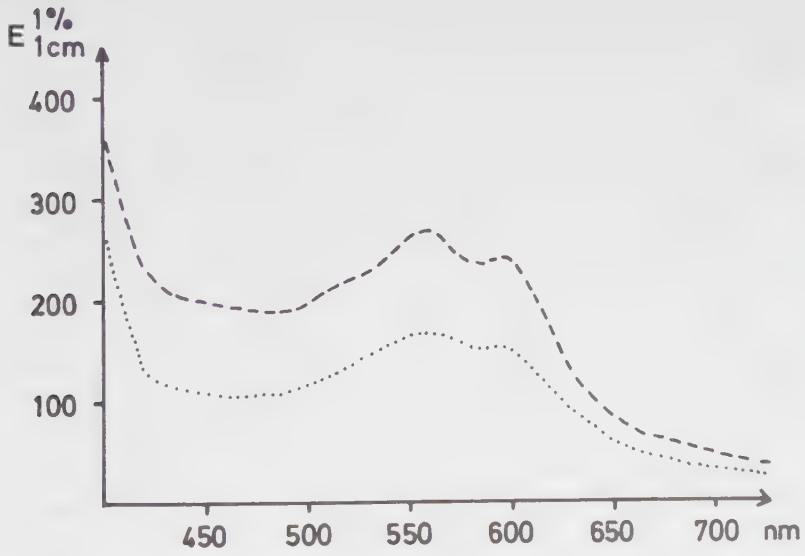


Abb. 26: Elektronenspektren der Farblösungen nach Eintropfen in Eiswasser (Reaktion mit konz. H_2SO_4)

----- = KW-M 1

..... = KW-D 1

Die untersuchten Substanzen zeigen in beiden Fällen ähnliche Maxima, die unterschiedliche spezifische Extinktion hängt von den Reaktionsbedingungen ab, z.B. vom Zeitraum zwischen dem Eintropfen der Reaktionslösung in Eiswasser und der Messung des Elektronenspektrums.

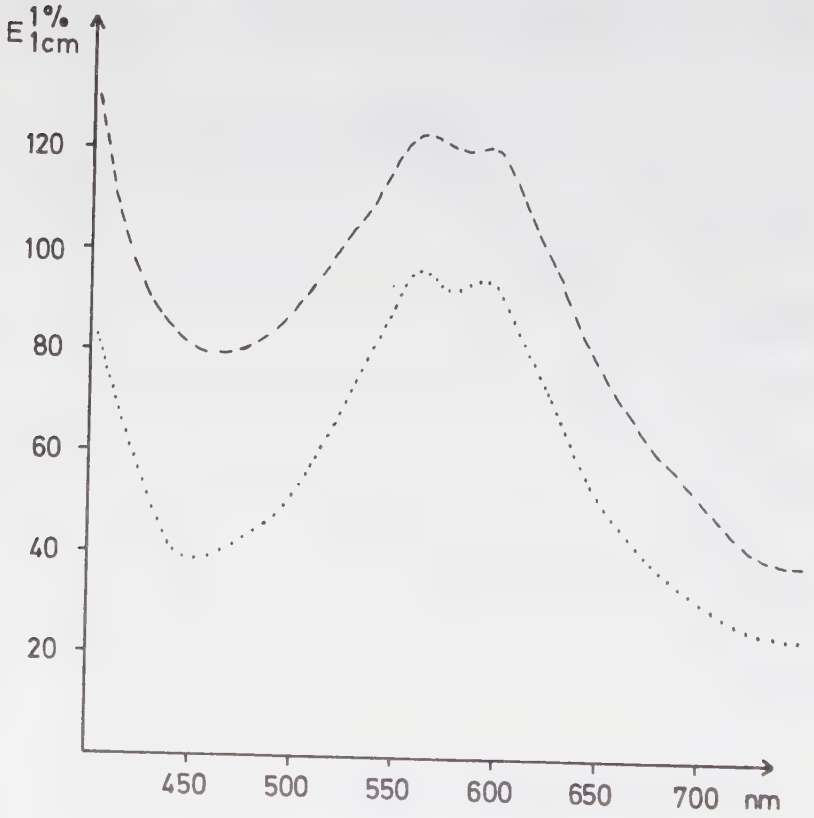


Abb 27: Elektronenspektren der Farblösungen nach Eintropfen in Eiswasser (Reaktion mit 70proz. $HClO_4$)

------ = KW-M 1

•••••• = KW-D 1

Nachweis der Cyclopentenylcarbeniumionen

Das gelbe Öl KW-D 1, das durch Reinigung über die Säule gewonnen wurde, färbt sich mit konz. Schwefelsäure dunkelbraunrot. Eine Lösung in Chloroform färbt sich mit Antimontrichlorid-Lösung dunkelviolett, Kaliumpermanganatlösung wird rasch entfärbt. Eine Bromlösung in Tetrachlorkohlenstoff wird ebenfalls sofort entfärbt. Das gelbe Öl wird beim Stehen unter Lichteinwirkung nach einigen Tagen dunkler und zuletzt zähflüssig. Haltbarer ist es beim Aufbewahren unter Lichtausschluß.

Im Elektronenspektrum (gemessen in Chloroform) findet man ein Maximum bei 245 nm. Gemessen in konz. Schwefelsäure zeigt KW-D 1 kurze Zeit nach dem Zusammengeben ein Maximum bei 297 nm und Nebenmaxima bei 370 und 450 nm, die in einigen Stunden völlig verschwinden. Vergleichsweise wurde das Elektronenspektrum von KW-M 1 in konz. Schwefelsäure aufgenommen:

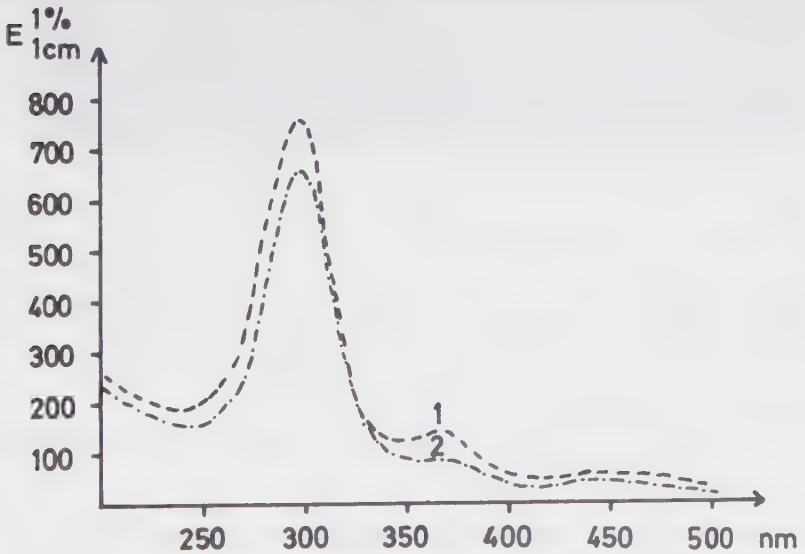


Abb. 28: Elektronenspektrum von KW-D 1 und KW-M 1 in konz. Schwefelsäure

-------- 1 = KW-M 1

-·-·-·-·- 2 = KW-D 1

Im IR - Spektrum von KW-D 1 sind Signale zwischen 2960 cm^{-1} und 2850 cm^{-1} (CH - Valenzschwingungen), CH - Deformationsschwingungen bei 1435 cm^{-1} und symmetrische Deformationsschwingungen bei 1370 cm^{-1} zu erkennen, die CH - Einfachbindungen zugeordnet werden können. Doppelbindungsabsorptionen bei 1600 cm^{-1} treten nur schwach auf, da die C - Atome an den Doppelbindungen vermutlich vollständig alkyliert sind. Das IR - Spektrum von KW-D 1 ist mit dem IR - Spektrum von KW-M 1 zur Deckung zu bringen.

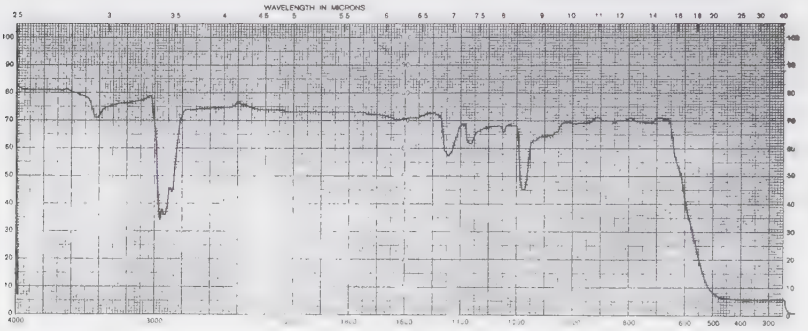


Abb. 29: IR - Spektrum von KW-D 1

Im NMR - Spektrum von KW-D 1 in $CDCl_3$ treten Signale bei τ = 8,99 ppm, τ = 8,20 ppm und τ = 8,32 ppm auf, die Methyl- und Methylengruppen zugeordnet werden können.

Das NMR - Spektrum in D_2SO_4 zeigt Signale bei τ = 6,50 ppm, τ = 7,13 ppm, τ = 7,83 ppm, τ = 8,63 ppm, τ = 9,00 ppm τ = 9,35 ppm und τ = 9,51 ppm.

Damit ist das NMR - Spektrum von KW-D 1 identisch mit dem NMR - Spektrum von KW-M 1.

Die bei der Messung in D_2SO_4 auftretende chemische Verschiebung zum tieferen Feld ist auf die Entstehung von Carbeniumionen zurückzuführen.

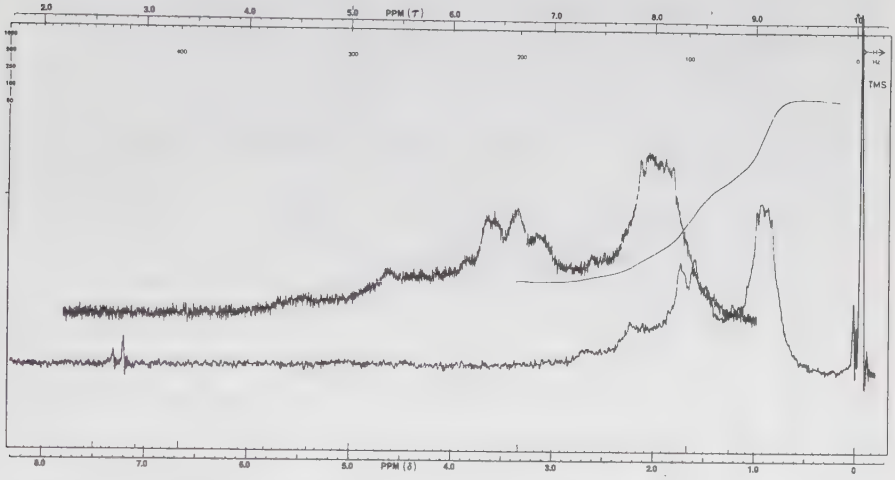


Abb. 30: NMR - Spektrum von KW-D 1 in $CDCl_3$

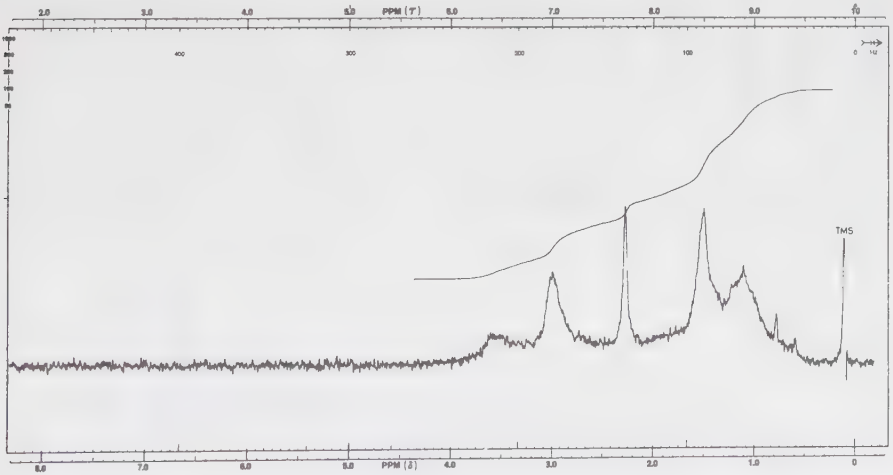


Abb. 31: NMR - Spektrum von KW-D 1 in D_2SO_4

Gaschromatographische Untersuchung von KW-M 1 und KW-D 1

Im Rahmen der dc Untersuchung von KW-M 1 und KW-D 1 wurde festgestellt, daß beide Produkte dasselbe dc Verhalten zeigen. Das Fließmittelgemisch Benzol/Methylenchlorid (8+2) hat allerdings nur den Vorteil, daß die Ausgangsstoffe Meprobamat, bzw. 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3) und evtl. polymere Produkte abgetrennt werden. Das wird deutlich, wenn man KW-M 1 und KW-D 1 in n-Pentan als Fließmittel chromatographiert:

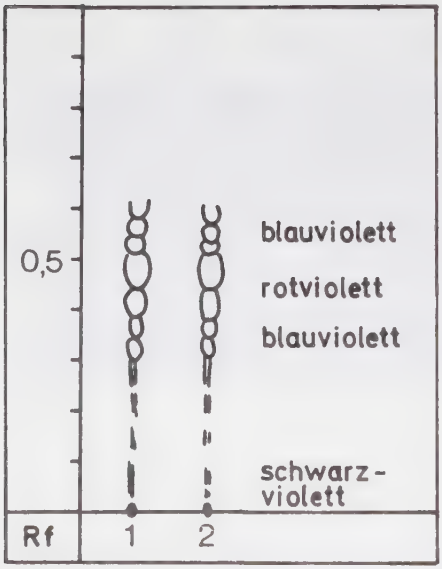


Abb. 32: Schematisches DC von KW-M 1 und KW-D 1
Fließmittel: n-Pentan

1 = KW-M 1
2 = KW-D 1

Die Flecke sind im UV - Licht zu erkennen, bei Detektion mit Vanillin-Schwefelsäure entstehen rotviolette und blauviolette Zonen, der Startfleck wird schwarzviolett.

Die ausgeprägte Schwanzbildung und mehrere Flecke im Rf - Bereich von 0,31 bis 0,57, die ineinander übergehen, weisen darauf hin, daß KW-M 1 und KW-D 1 aus einem Gemisch von mehreren ungesättigten Kohlenwasserstoffen bestehen. Eine Trennung mit Hilfe der DC war in diesem Fall nicht möglich, auch Versuche mit DC - Platten, die mit Silbernitratlösung vorbehandelt wurden, führten zu keinem positiven Ergebnis.

Eine bessere Trennung wurde mit Hilfe der Gaschromatographie erreicht, die allerdings nur Aussagen über die Zahl der Kohlenwasserstoffe zuließ. So zeigen die Gaschromatogramme von KW-M 1 und KW-D 1, daß beide Produkte aus etwa 18 - 20 Substanzen bestehen, wobei 3 - 4 Hauptprodukte und mehrere höhere Kohlenwasserstoffe bzw. Polymerfraktionen vorliegen.

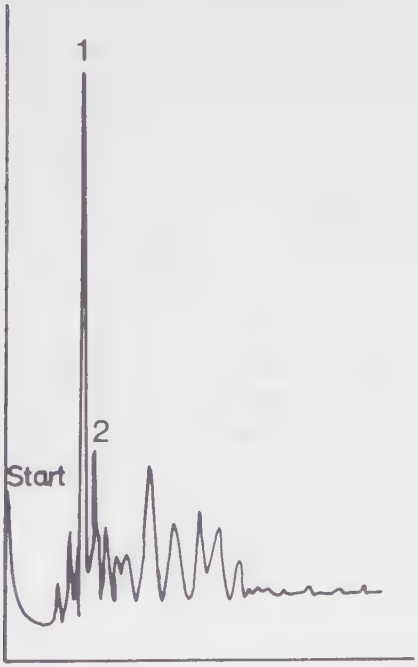


Abb. 33: Gaschromatogramm von KW-M 1

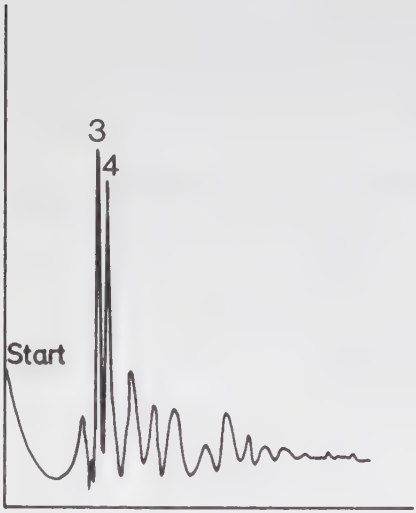


Abb. 34: Gaschromatogramm von KW-D 1

Die massenspektrometrische Auswertung der Peaks 1,2,3 und 4 der abgebildeten Gaschromatogramme von KW-M 1 und KW-D 1 ergab, daß in den Kohlenwasserstoffgemischen KW-M 1 und KW-D 1 jeweils 2 Isomere mit einem Molekulargewicht von 192 vorliegen.

Die Aufnahme der Spektren erfolgte durch einen direkt mit einem Gaschromatographen gekoppelten Massenspektrometer:

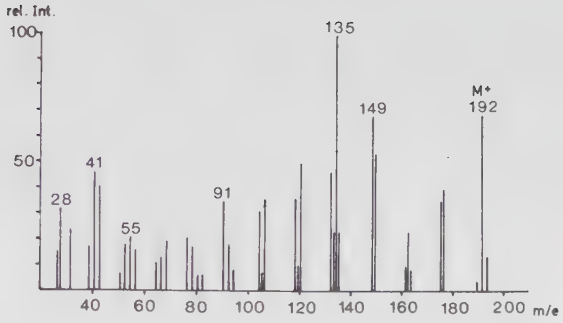


Abb. 35: Massenspektrum von Peak 1 in Abb. 33

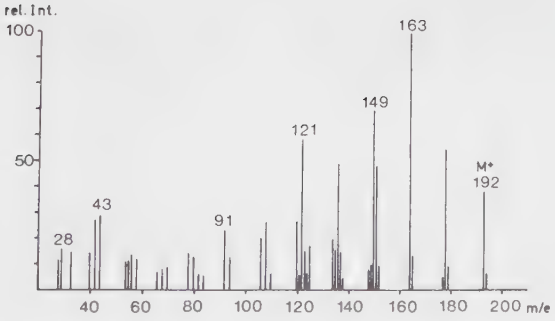


Abb. 36: Massenspektrum von Peak 2 in Abb. 33

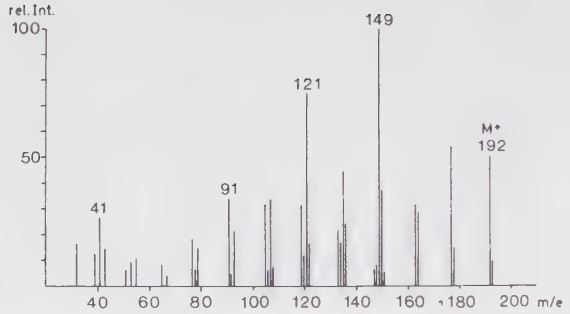


Abb. 37: Massenspektrum von Peak 3 in Abb. 34

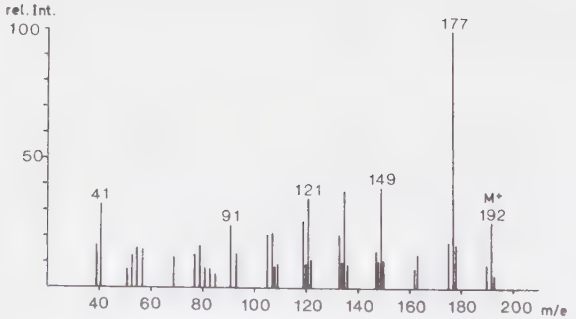
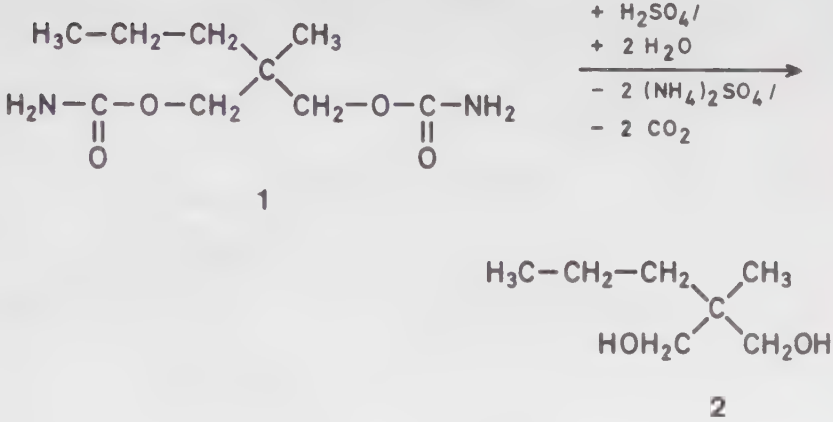


Abb. 38: Massenspektrum von Peak 4 in Abb. 34

Reaktionsmechanismus der Nachweisreaktion

Auf Grund der Ergebnisse der UV-, IR-, NMR- und GC/MS- Messungen, sowie der DC, GC und der Elementaranalysen kann folgender Reaktionsmechanismus postuliert werden:

Das Meprobamat (1) wird primär durch die konz. Schwefelsäure zu 2-Methyl-2-n-propyl-propyndiol-(1,3) (2) hydrolysiert.



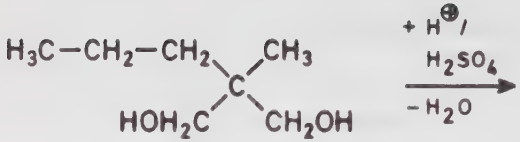
1

2

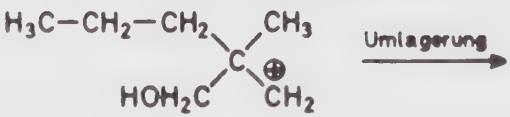
In der zweiten Stufe der Reaktion wird 2 durch H_2SO_4 protoniert. Dabei entsteht unter Wasserabspaltung und Methylgruppenwanderung[35] ein Carbeniumion, das sich unter Protonenabgabe zum "Dien" (3) stabilisieren kann.

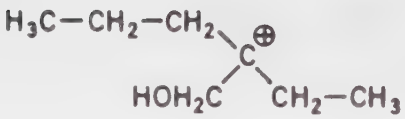
Andererseits kann durch Protonierung von 2 mit konz. H_2SO_4 unter Wasserabspaltung das Carbeniumion 4 entstehen.

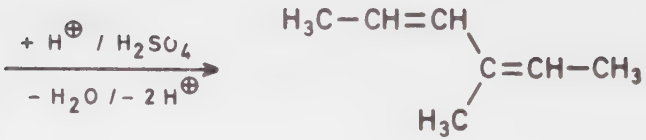
35) Th. Yvernault, M. Mazet, Bull. Soc. chim. France 1969, 638


H3C–CH2–CH2
CH3
C
HOH2C
CH2OH
+ H⊕ /
H2SO4
– H2O

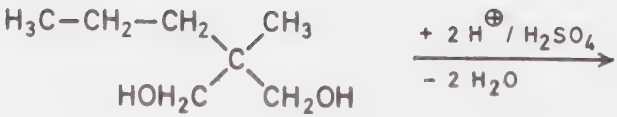
2

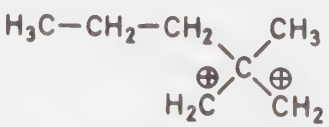

H3C–CH2–CH2
CH3
C⊕
HOH2C
CH2
Umlagerung


H3C–CH2–CH2
C⊕
HOH2C
CH2–CH3


+ H⊕ / H2SO4
– H2O / – 2 H⊕
H3C–CH=CH
C=CH–CH3
H3C

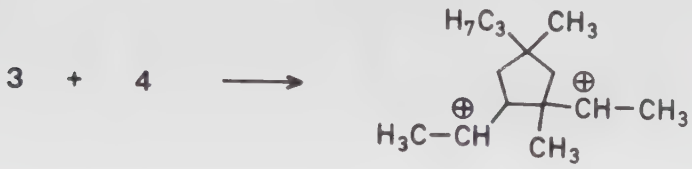
3


H3C–CH2–CH2
CH3
C
HOH2C
CH2OH
+ 2 H⊕ / H2SO4
– 2 H2O

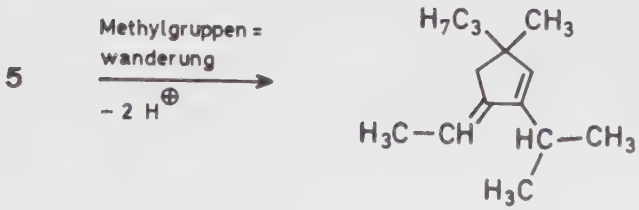

H3C–CH2–CH2
CH3
C
H2C
CH2

4

In der dritten Stufe der Reaktion greift das Carbeniumion **4** das Dien **3** elektrophil an, wobei es zum Ringschluß zu **5** kommt. **5** kann sich unter Protonenabgabe und Methylgruppenwanderung zum 1-Isopropyl-2-äthylen-4,4-methyl-n-propyl-cyclopenten (**6**) stabilisieren. Möglich ist auch die Bildung des isomeren 1,2-Diisopropyl-4-n-propyl-cyclopentadiens (**7**).



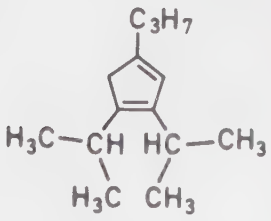
5



6

(Mol.- Gew. 192)

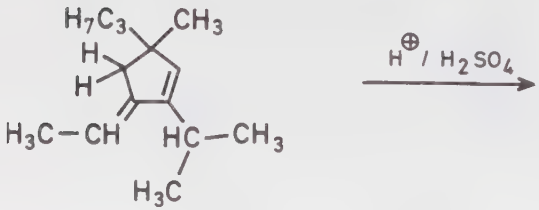
oder



7

(Mol.-Gew. 192)

Die Bildung von Cyclopentenylcarbeniumionen erfolgt nach Deno[36] durch Protonierung der entsprechenden Cyclopentadiene mit konz. Schwefelsäure. So entsteht aus **6** eines der isomeren Cyclopentenylcarbeniumionen, das 1-Isopropyl-2-äthyl-4,4-methyl-n-propyl-cyclopentenylkation (**8**).

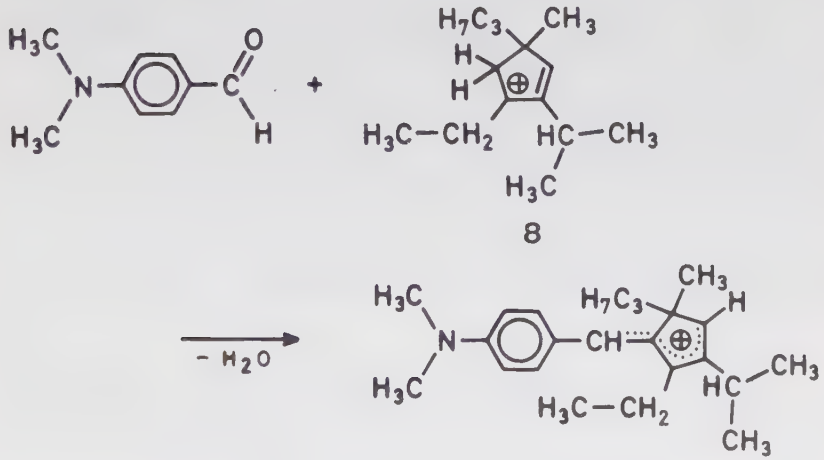


6

8 **8**

36) N.C. Deno u.a., J. Amer. chem. Soc. 85, 2998 (1963)

Die Reaktion mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd kann so gedeutet werden, daß eine Kondensation zwischen dem 4-Dimethylaminobenzaldehyd und dem Cyclopentenylkation **8** unter Wasseraustritt stattfindet:



Z U S A M M E N F A S S U N G

Es wurde das Verhalten einer Reihe von pharmazeutisch gebräuchlichen Carbaminsäureestern bei Hydrolysereaktionen untersucht, insbesondere aber die Farbreaktion des Meprobamats mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd. Die Hydrolyseversuche lassen erkennen, daß die untersuchten Carbaminsäureester unter dem Einfluß von Säuren und Alkalihydroxiden bis auf einige Ausnahmen recht gleichartig reagieren. So läßt sich bei der sauren Hydrolyse nur Ethinamat leichter spalten, während bei der basenkatalysierten Hydrolyse nur Trichlorurethan, Neostigmin, Pyridostigmin und Physostigmin vergleichsweise rascher gespalten werden. Im Gegensatz zur Hydrolyse der Carbonsäureester lassen sich die Carbaminsäureester allerdings erst nach intensiver Behandlung, d.h. bei einem molaren Überschuß an Säure oder Lauge und unter Erhitzen des Reaktionsgemisches spalten. Bei Verwendung von Pufferlösungen tritt keine Hydrolyse ein.

Bei der Reaktion von Meprobamat mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd in Gegenwart von Säuren treten gelbe, rotviolette, rote und violette Färbungen auf. Dabei kommt der Violettfärbung die größte Bedeutung zu, da diese Reaktion als einzige der Farbreaktionen vollständig verläuft. Violettfärbung tritt ein, wenn Meprobamat mit einer 10proz. Lösung von 4-Dimethylaminobenzaldehyd in konz. Schwefelsäure versetzt wird, und der Ansatz nach Erhitzen im Wasserbad in Eiswasser gegeben wird. Diese Reaktion ist auch als Identitätsprüfung in die Pharmacopée Francaise 1965 aufgenommen worden.

Die konz. Schwefelsäure kann in der Reaktion durch 70proz. Perchlorsäure ersetzt werden. Bei Verwendung von anderen aromatischen Aldehyden wie Vanillin, 4-Hydroxybenzaldehyd und Veratrumaldehyd treten ähnliche Färbungen auf. Dies wird verständlich, da gefunden wurde, daß Meprobamat unter Einwirkung von konz. Schwefelsäure zunächst zum 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3) hydrolysiert wird. Das Diol kann unter Wasser-

abspaltung intermediär zur Bildung von Carbeniumionen führen, die sich teilweise zu ungesättigten Kohlenwasserstoffen stabilisieren und in der Folgereaktion zu Cyclopentenylcarbeniumionen cyclisieren. Die Cyclopentenylcarbeniumionen wurden durch Elektronenspektroskopie und NMR - Spektroskopie nachgewiesen, und es wurde gezeigt, daß sie die gleichen Eigenschaften haben wie Cyclopentenylcarbeniumionen, die allgemein bei der Reaktion von höheren und cyclischen Alkoholen bzw. Olefinen mit konz. Säuren gefunden wurden.

Die Reaktion mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd kann schließlich so gedeutet werden, daß eine Kondensation der Cyclopentenylcarbeniumionen mit dem Aldehyd eintritt. Zur Klärung des Reaktionsmechanismus wurde die Reaktion von Meprobamat und von 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3) in konz. Schwefelsäure vergleichend untersucht. Dabei wurden Umsetzungsprodukte isoliert, die in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften identisch waren. Auf Grund von GC und GC/MS - Messungen konnte gezeigt werden, daß jeweils Kohlenwasserstoffgemische mit je zwei Isomeren als Hauptprodukte entstehen. Die erhaltenen Molekulargewichte (192 ms) sprechen für die Bildung eines 1-Isopropyl-2-äthylen-4,4-methyl-n-propyl-cyclopentens oder eines 1,2-Diisopropyl-4-n-propyl-cyclopentadiens, die durch Protonierung in die entsprechenden Cyclopentenylcarbeniumionen übergeführt werden.

Bei den Reaktionen des Meprobamats, bei denen Gelb-, Rotviolett- und Rotfärbung auftritt, setzt sich dieses nicht quantitativ um. Außerdem konnte 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3) nicht als Zwischenprodukt isoliert werden.

III. Beschreibung der Versuche

Dünnschichtchromatographie

Die DC - Analysen wurden mit der Desaga - Grundausrüstung auf Trägerplatten der Größe 20 x 20 cm und 5 x 20 cm durchgeführt. Als Sorptionsmittel diente Kieselgel HF 254 "Merck", aktiviert 30 Min. bei 110°. Bei der Trennung der quartären Stickstoffverbindungen wurden Schnellaufplatten verwendet. Die Zusammensetzung der Fließmittel ist in Volumteilen bei den Abbildungen angegeben.

Die Sichtbarmachung erfolgte durch Betrachten im UV - Licht oder durch Besprühen mit folgenden Reagentien:

1. Furfural/Schwefelsäure/Aceton

   a) 1 g frisch dest. Furfural in 100 ml Aceton
   b) 10 g konz. Schwefelsäure in 90 ml Aceton

Zur Sichtbarmachung wird zunächst mit a) besprüht, getrocknet und anschließend mit b) behandelt. Beim Trocknen bilden sich blaue bis braune Flecke.

2. 4-Dimethylaminobenzaldehyd/Salzsäure

Zur Sichtbarmachung wird zunächst mit 0,5 % 4-Dimethylaminobenzaldehyd - Sprühreagens Merck besprüht. Die Nachbehandlung erfolgt durch Besprühen mit 1 n HCl. Beim Trocknen bilden sich intensiv gelb gefärbte Flecke.

3. Vanillin/Schwefelsäure

Zur Detektion wird mit einer Lösung von 1 g Vanillin in 100 ml konz. Schwefelsäure besprüht. Zur Nachbehandlung wird die DC - Platte auf 120° erwärmt. Das Reagens dient zum Nachweis von Diolen und z.T. auch zum Nachweis von Carbamaten.

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Heiztischmikroskop der Firma Reichert bestimmt und unkorrigiert angegeben.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Alfred Bernhardt, Elbach über Engelskirchen, und im Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen durchgeführt.

Molekulargewichtsbestimmungen

Die Molekulargewichtsbestimmungen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Alfred Bernhardt und im Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen durchgeführt.

Elektronenspektroskopie

Die Elektronenspektren wurden in Quarzküvetten von 1 cm Schichtdicke im Beckman DB und im Beckman DB - GT Spektralphotometer gemessen. Die Lösungsmittel sind bei den Spektren angegeben.

IR - Spektroskopie

Die Messungen erfolgten in einem Beckman IR 8 bzw. in einem Beckman IR 20 in KBr-Presslingen.

Kernresonanzspektroskopie

Die Protonenresonanzspektren wurden in einem Varian A-60 A Gerät aufgenommen. Als Referenzsignal diente Tetramethylsilan, als Lösungsmittel wurden deut. Chloroform, deut.Aceton und deut. Schwefelsäure verwendet.

Massenspektrometrie

Die Aufnahme der Spektren erfolgte durch einen direkt mit einem Gaschromatographen gekoppelten Massenspektrometer LKB 9000 der Fa. LKB - Producter Stockholm im Chemischen Institut der Universität Tübingen.

Gaschromatographie

Gerät: Hewlett-Packard Nr. 5700 A
Säule: 2 m 3 % OV 17
FID: 250°
Trägergas: 30 ml N_2
Temperaturprogramm: isotherm 90°
Einspritzmenge: 1 µl
Papiergeschwindigkeit: 1/4 inch/Min.

Hydrolyse der Carbaminsäureester

1. Saure Hydrolyse mit wässriger n HCl

Je 50 mg Carbaminsäureester (Carbonsäureester) wurden in je 10 ml 1 n, 3 n, und 6 n HCl eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung fünfmal mit je 5 ml Äther ausgeschüttelt, die Ätherfraktion eingeengt und dc untersucht. Im Falle der Carbonsäureester (Vergleichssubstanzen) wurde das Ende der Hydrolysereaktion mit Hilfe der Hydroxamsäurereaktion festgestellt.

2. Saure Hydrolyse mit künstlichem Magensaft

Je 50 mg Carbaminsäureester wurden in 50 ml künstlichem Magensaft gelöst und 5 Stunden bei 37° dessen Einwirkung überlassen. Danach wurden die Lösungen mit Äther extrahiert und dc untersucht. Zur Einhaltung der Temperatur wurde ein thermostatierbares Wasserbad verwendet.

a) künstlicher Magensaft ohne Enzym[24]:

2,0 g Natriumchlorid, 80 ml n HCl werden mit dest. Wasser zu 1000 ml gelöst.

b) künstlicher Magensaft mit Enzym[24]:

2,0 g Natriumchlorid, 3,2 g Pepsin und 80 ml n HCl werden zu 1000 ml mit dest. Wasser gelöst.

3. Hydrolyse mit Acetatpufferlösung

Je 50 mg Carbaminsäureester wurden mit 50 ml Acetatpufferlösung (p_H 4,0) versetzt und 5 Stunden bei 37° gehalten. Danach wurde mit Äther extrahiert und dc untersucht.

Acetatpufferlösung:

18 ml n NaOH und 100 ml n CH_3COOH werden zu 500 ml mit dest. Wasser ergänzt.

4. Alkalische Hydrolyse mit äthanolischer Kalilauge

a) bei Raumtemperatur:

0,2 bzw. 0,5 mMol Carbaminsäureester wurden mit jeweils 5 ml äthanolischer Kalilauge versetzt und bei Raumtemperatur gehalten. Die Ansätze wurden über einen Zeitraum von 4 Wochen beobachtet und nach bestimmten Zeitabschnitten direkt dc untersucht.

b) unter Rückfluß:

0,2 bzw. 0,5 mMol Carbaminsäureester wurden mit je 2,00 - 4,00 ml 0,1 n bis 3 n äthanolischer Kalilauge unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösungen wurden nach dem Abkühlen direkt dc untersucht.

5. Alkalische Hydrolyse mit wässriger n NaOH

Je 50 mg Carbaminsäureester wurden in je 10 ml 0,5 n, 1 n, 3 n und 6 n NaOH bis zu 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung fünfmal mit je 5 ml Äther ausgeschüttelt, die Ätherfraktion eingeengt und dc untersucht.

6. Alkalische Hydrolyse mit künstlichem Darmsaft[24)]

Je 50 mg Carbaminsäureester wurden mit 50 ml künstlichem Darmsaft versetzt und 5 Stunden, bzw. 12 Stunden bei 37° dessen Einwirkung überlassen. Danach wurde mit Äther extrahiert

und dc untersucht.

a) künstlicher Darmsaft ohne Enzym:

8,05 g Dinatriumhydrogenphosphat und 1,56 g Natriumdihydrogenphosphat werden mit dest. Wasser zu 1000 ml gelöst.

b) künstlicher Darmsaft mit Enzym:

8,05 g Dinatriumhydrogenphosphat, 1,56 g Natriumdihydrogenphosphat, 4,0 g Ochsengalle und 10,0 g Pankreatin werden zu 1000 ml mit dest. Wasser verdünnt.

Darstellung von Carbaminsäureisopropylester

0,3 Mol Harnstoff, 0,6 Mol Propanol-(2) und 1,2 g Zinkacetat werden 84 Std. unter Rückfluß erhitzt, wobei Ammoniak entweicht. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert, und der Rückstand mehrmals mit Chloroform extrahiert. Nach Abziehen des Chloroforms erhält man weiße Kristalle.
Ausbeute: 11,7 g (= 37 % d. Th.)
Schmp.: 92-93°
$C_4H_9NO_2$ Mol.-Gew.: Ber.: 102,98
Gef.: 104

Darstellung von Carbaminsäurephenylester

0,3 Mol Chlorameisensäurephenylester und 50 ml Benzol werden in einen Dreihalskolben gegeben. Unter Rühren und Kühlen mit Eis wird nun so lange trockenes Ammoniakgas eingeleitet, bis die exotherme Reaktion beendet ist. Der dabei entstandene feste Ester wird mit Eiswasser chloridfrei gewaschen und aus heißem Wasser umkristallisiert. Man erhält weiße, kristalline Plättchen.
Ausbeute: 14,1 g (= 29 % d. Th.)
Schmp.: 143°
$C_7H_7NO_2$ Mol.-Gew.: Ber.: 137,1
Gef.: 142

Darstellung von 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3)

1. Darstellung durch alkalische Hydrolyse von Meprobamat

0,1 Mol (= 21,8 g) Meprobamat werden mit 200 ml 4 n NaOH so lange unter Rückfluß und unter starkem Rühren gekocht, bis kein Geruch nach Ammoniak mehr wahrzunehmen ist (ca. 45 Std.). Dann wird das Reaktionsgemisch mit Äther extrahiert, und die ätherische Phase mehrmals mit HCl - haltigem Wasser neutralisiert. Nach Abziehen des Äthers wird der Rückstand einer Vakuumdestillation unterworfen. Man erhält eine weiße, amorphe Substanz. Zur weiteren Reinigung wird aus n-Hexan umkristallisiert. Man erhält weiße Kristalle.
Ausbeute: 8,2 g (= 62 % d. Th.)
Sdp.$_7$118°
Schmp.: 55-57°
$C_7H_{16}O_2$ Mol.-Gew.: Ber.: 132
Gef.: 126 (osm.)

Die Elementaranalyse lieferte folgende Werte:

Ber:	C	63,69	H	12,13	O	24,23
Gef.:	C	63,62	H	11,92	O	24,46

2. Darstellung durch saure Hydrolyse von Meprobamat

0,1 Mol (= 21,8 g) Meprobamat werden mit 200 ml 6 n HCl 18 Stunden unter Rückfluß gekocht. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Äther extrahiert und die Ätherphase neutral gewaschen. Nach Abziehen des Äthers wird der Rückstand vakuumdestilliert und die dabei anfallende Substanz aus n-Hexan umkristallisiert. Man erhält weiße Kristalle.
Ausbeute: 6 g (= 46 % d.Th.)
Sdp.$_{10}$121°
Schmp.: 58°
$C_7H_{16}O_2$ Mol.-Gew.: Ber.: 132
Gef.: 128 (osm.)

3. Darstellung durch alkalische Hydrolyse von Carisoprodol

0,1 Mol (= 26,0 g) Carisoprodol werden mit 200 ml 4 n NaOH so lange unter Rückfluß und unter starkem Rühren gekocht, bis kein Geruch nach Ammoniak oder Amin mehr auftritt (ca. 45 Std.). Dann wird das Reaktionsgemisch mit Äther extrahiert, die ätherische Phase neutral gewaschen, und der Äther abgezogen. Der Rückstand wird unter Vakuum destilliert. Zur weiteren Reinigung wird aus n-Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 8,7 g (= 63,5 % d. Th.)

Sdp.$_{10}$ 121°

Schmp.: 56°

$C_7H_{16}O_2$ Mol.-Gew.: Ber.: 132
Gef.: 128 (osm.)

4. Darstellung aus 2-Methylvaleraldehyd

Die Vorschrift folgt der Darstellung analoger Verbindungen, wie sie von Shortridge[37] und Whitmore[38] beschrieben wurden. Danach werden 0,5 Mol 2-Methylvaleraldehyd und 120 ml Formaldehydlösung 40proz. unter Zusatz von ca. 80 ml Äthanol 96proz. gemischt. Die homogene Mischung wird in einem Dreihalskolben zu einer Lösung von 35 g KOH in 150 ml Äthanol 96proz. innerhalb von 2 Stunden langsam unter Rühren und Kühlen zugetropft. Danach wird das Reaktionsgemisch 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt, anschließend der Alkohol abdestilliert, und der Rückstand mit Äther extrahiert. Die Ätherauszüge werden mit salzsaurem Wasser neutral gewaschen. Nach Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand einer Vakuumdestillation unterworfen. Das anfallende Produkt wird nochmals durch Umkristallisieren aus n-Hexan gereinigt. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 38,8 g (= 58,8 % d. Th.)

Sdp.$_{10}$ 121°

Schmp.: 57°

$C_7H_{16}O_2$ Mol.-Gew.: Ber.: 132
Gef.: 124 (osm.)

Die Elementaranalyse lieferte folgende Werte:

Ber.:	C	63,69	H	12,13	O	24,23
Gef.:	C	63,73	H	11,79	O	24,43

37) R.W. Shortridge u.a., J. Amer. chem. Soc. 70, 946 (1948)
38) F.C. Whitmore u.a., J. Amer. chem. Soc. 63, 124 (1941)

Chrakterisierung des 2-Methyl-2-n-propyl-propandiols-(1,3)

Das 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3) ist ein weißes, kristallines Pulver. Es ist schwer löslich in Wasser, löslich in Äther und Äthanol und leicht löslich in Benzol, Chloroform, Aceton und Schwefelkohlenstoff.
Schmp.: 56,5 - 60°, Sdp.: 121° bei 10 Torr

Im IR - Spektrum des 2-Methyl-2-n-propyl-propandiols-(1,3) ist eine ausgeprägte breite Bande bei 3400 cm^{-1} bis 3200 cm^{-1} zu beobachten, die man den beiden OH - Gruppen zuordnen kann. CH_3 - Valenzschwingungen sind zwischen 2940 cm^{-1} und 2850 cm^{-1} festzustellen, CH - Deformationsschwingungen bei 1460 cm^{-1} bis 1430 cm^{-1}. Die CO - Valenzschwingung der alkoholischen OH - Gruppen tritt bei 1000 cm^{-1} als scharfe Bande auf.

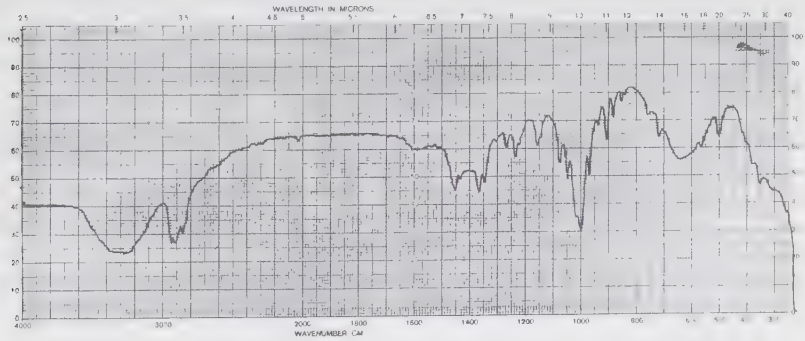


Abb. 39: IR - Spektrum des 2-Methyl-2-n-propyl-propandiols-(1,3)

NMR - Spektroskopie: Das Signal bei τ = 6,60 ppm konnte nach Ausschütteln mit D_2O den Protonen der OH - Gruppen zugeordnet werden (Integration: 2). Die Methylenprotonen der beiden alkoholischen Gruppen sind im Vergleich zum Meprobamat (dort als Carboxymethylengruppen) zum tieferen Feld verschoben und erscheinen als Singulett bei τ = 6,46 ppm. Die Protonen der restlichen Methylen- und Methylgruppen erscheinen als Dublett, das von einem Multiplett überlagert ist, im Bereich von τ = 8,75 ppm bis τ = 9,18 ppm.

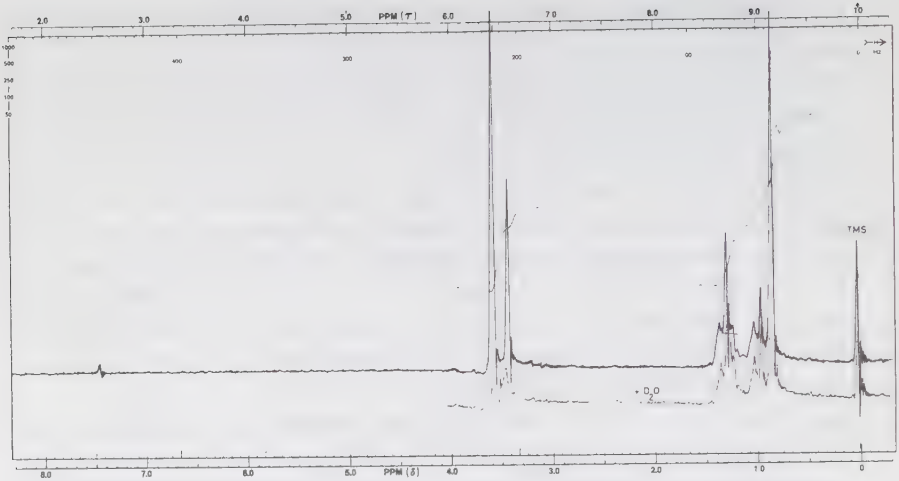


Abb. 40: NMR - Spektrum des 2-Methyl-2-n-propyl-propandiols-(1,3)

Versuche zur Reaktion von Meprobamat mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd/Salzsäure

1 mMol Meprobamat (= 218 mg) wurden mit 2 mMol 4-Dimethylaminobenzaldehyd (= 300 mg) in 5 ml konz. Salzsäure versetzt. Dabei entstand eine gelbgefärbte Lösung, die mit 3 n NaOH alkalisiert wurde. Die jetzt farblose Reaktionslösung wurde mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt und dc untersucht.

Bei einem zweiten Ansatz wurde die gelbe Reaktionslösung auf einen pH - Wert von 3 - 4 eingestellt, wobei ein gelber, voluminöser Niederschlag auftrat. Der Niederschlag wurde mit Eiswasser gewaschen. Dabei wurde die Chloroformausschüttelung farblos. Das DC zeigte, daß beide Reaktionsprodukte identisch waren. Der überschüssige 4-Dimethylaminobenzaldehyd wurde als Semicarbazon abgetrennt:

Dazu wurde der Rückstand der Chloroformausschüttelung in 10 ml Äthanol aufgenommen, mit 5 ml Wasser versetzt und die eingetretene Trübung mit einigen Tropfen Äthanol beseitigt. Nach Zusatz von 0,5 g Semicarbazidhydrochlorid und 0,8 g Natriumacetat entstand ein weißer Niederschlag, der nach 1 Stunde

abfiltriert und bei 110° getrocknet wurde. Schmp. 222°

Farbreaktion nach Ludwig und Hoffman

20 mg Meprobamat wurden in 2 ml Aceton/Eisessig (3+1) gelöst. Dann wurden 2 ml einer 1proz. Lösung von 4-Dimethylaminobenzaldehyd in Benzol und 1 ml einer 25proz. Lösung von $SbCl_3$ in Chloroform/Acetanhydrid zugesetzt. Nach 5 Min. im Wasserbad bei 50° trat eine intensive Rotfärbung auf, die langsam in rotviolett überging. Nach 10 Min. wurden ca. 2 ml der Reaktionslösung in Eiswasser getropft, wobei ein blaßvioletter Niederschlag entstand. Nach Alkalisieren mit 3 n NaOH ging der Niederschlag in Lösung; die jetzt gelbbraune Lösung wurde mit Chloroform extrahiert und dc untersucht.

Farbreaktion nach Bourdon und Nicaise

20 mg Meprobamat wurden in 2 ml Anisol/Eisessig (3+1) gelöst. Nach Zusatz von 0,3 ml einer 14proz. Lösung von 4-Dimethylaminobenzaldehyd in Anisol und 2 ml einer 4proz. Lösung von $AlCl_3$ in Anisol und 0,5 ml Aceton trat sofort eine Rotfärbung auf, die schnell dunkelrot wurde. Nach Eintropfen der Reaktionslösung in Eiswasser und Alkalisieren mit 3 n NaOH entstand eine gelbbraune Lösung, die mit Chloroform extrahiert und dc untersucht wurde.

Farbreaktion nach Gall.1965

20 mg Meprobamat wurden in 2 ml einer 10proz. Lösung von 4-Dimethylaminobenzaldehyd in konz. Schwefelsäure gelöst und 2 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung in Eiswasser getropft, wobei eine violette Lösung entstand. Diese wurde mit 3 n NaOH alkalisiert und mit Chloroform extrahiert.

Prüfung der Spezifität der Nachweisreaktion nach Gall. 1965

20 mg der zu untersuchenden Substanz wurden in 2 ml einer 10proz. Lösung von 4-Dimethylaminobenzaldehyd in konz. Schwefelsäure gelöst. Es wurden die Färbungen beobachtet, die bei Raumtemperatur, nach 2 min. Erhitzen im Wasserbad und nach Eintropfen in Eiswasser auftreten.

Elektronenspektren der Farbreaktion

1. Messung im sichtbaren Bereich:

Tabelle der Maxima und Minima der gemessenen Substanzen nach Eintropfen der Reaktionslösung in Eiswasser (Reaktion mit 10 % 4-Dimethylaminobenzaldehyd/konz. Schwefelsäure):

Untersuchte Substanz	Erhitzen im Wasserbad	Färbung nach Eintropfen in Eiswasser	Maxima/ Minima in nm	Einwaage pro 100 ml
Meprobamat	2 Min.	rotviolett - blauviolett	550/ 442,5	10 mg
Carisoprodol	2 Min.	rotviolett - blauviolett	550/ 442,5	10 mg
"Diol"	2 Min.	rotviolett	550- 525/ 442,5	5 mg
Propanol-(2)	1 Min.	rotviolett	535/ 450	4 mg
Menthol	1 Min.	blauviolett	560/ 450	5 mg
KW-M 1	-	dunkelblau- blauviolett	595- 557/ 487	4 mg
KW-D 1	-	dunkelblau- blauviolett	595 557 460	4 mg

Tab.: 9 Maxima und Minima der Substanzen im Elektronenspektrum

Vergleichsweise wurden die Farblösungen gemessen, die bei der Reaktion in 70proz. Perchlorsäure anstelle von konz. Schwefelsäure entstehen. Die Farblösungen sind auch blauviolett, jedoch etwas beständiger. Die Hauptmaxima lagen im Bereich zwischen 570 nm und 550 nm, die Minima im Bereich zwischen 500 nm und 460 nm.

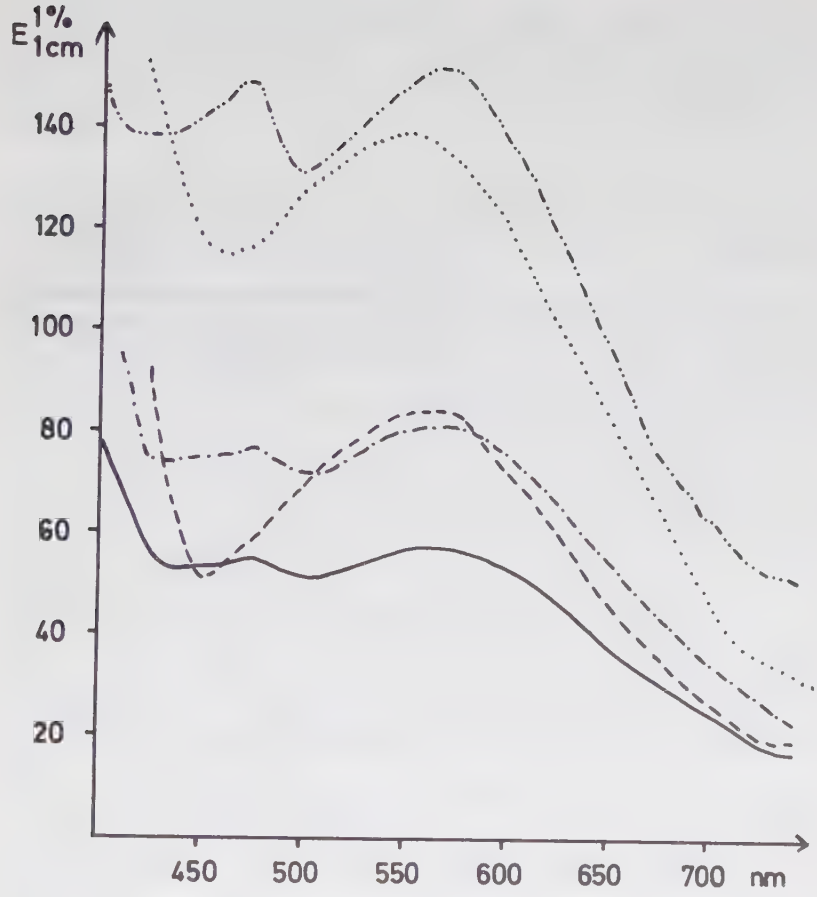


Abb. 41: Elektronenspektren der Farblösungen nach Eintropfen in Eiswasser (Reaktion mit 70proz. $HClO_4$)

——— = Meprobamat
-·-·-·- = Carisoprodol
-··-··- = 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3)
------- = Menthol
..... = Propanol-(2)

Tabelle der Maxima und Minima der gemessenen Substanzen nach Eintropfen der Reaktionslösung in Eiswasser (Reaktion mit 10 % 4-Dimethylaminobenzaldehyd/70proz. Perchlorsäure):

Untersuchte Substanz	Erhitzen im Wasserbad	Färbung nach Eintropfen in Eiswasser	Maxima/ Minima in nm	Einwaage pro 100 ml
Meprobamat	10 Min.	blau-blauviolett	567,5 / 475/ 500	10 mg
Carisoprodol	10 Min.	blau-blauviolett	567,5 / 475/ 500	10 mg
"Diol"	2 Min.	blauviolett	567 / 475/ 500	10 mg
Propanol-(2)	1 Min.	rotviolett	550/ 462,5	10 mg
Menthol	2 Min.	blauviolett	560/ 450	10 mg
KW-M 1	-	rotviolett-blauviolett	565/ 462,5	4 mg
KW-D 1	-	rotviolett-blauviolett	563/ 450	4 mg

Tab. 10: Maxima und Minima der Substanzen im Elektronenspektrum

2. Messung im UV - Bereich:

Tabelle der Maxima und Minima der gemessenen Substanzen nach Eintropfen der Reaktionslösung in Eiswasser (Reaktion mit 10 % 4-Dimethylaminobenzaldehyd/konz. Schwefelsäure) und Verdünnen der Lösungen auf eine Konzentration von 1 mg/100 ml bezogen auf 4-Dimethylaminobenzaldehyd:

Untersuchte Substanz	Einwaage pro 100 ml	Maxima (nm)	Minima (nm)
Meprobamat	1 mg	352,5, 240	267,5, 215
Carisoprodol	1 mg	352,5, 240	267,5, 217
"Diol"	1 mg	352,5, 240	267,5, 221,5
Propanol-(2)	1 mg	350, 240	268, 217
Menthol	1 mg	352,5, 240	268,5, 222,5
KW-M 1	1 mg	352,5, 240	268, 222
KW-D 1	1 mg	352,5, 240	268, 215
4-Dimethyl-aminobenzal-dehyd	1 mg	352,5, 240	267,5, 214

Tab. 11: Maxima und Minima der untersuchten Substanzen im Elektronenspektrum

Elektronenspektrometische Untersuchung der Reaktionen verschiedener Carbamate, Alkohole und Diole in konzentrierter Schwefelsäure

Die Substanzen wurden zu je 100 mg in ca. 3 ml konz. Schwefelsäure gelöst und anschließend 15 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit konz. Schwefelsäure bis zu einer Konzentration von 1 mg/100 ml verdünnt.

Tabelle der Maxima und Minima der gemessenen Substanzen:

Substanz	Maximum (nm)	Minimum (nm)
Meprobamat	297	238
Carisoprodol	297	238
Ethinamat	280	225
Propanol-(1)	293	245
Propanol-(2)	293	245
Butanol-(1)	293	245
Propandiol-(1,3)	269, 350	318, 220
Butandiol-(1,4)	282, 352	320, 238
Glycerin	230	-
2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3)	297	238
Pinakolhexahydrat	293	246
Pinakolon	295	240
2-Methylvaleraldehyd	283	238
Mesityloxid	280	232

Tab. 12: Maxima und Minima der Substanzen im Elektronenspektrum, gemessen in konz. Schwefelsäure

Untersuchung der Reaktion zwischen Meprobamat und konzentrierter Schwefelsäure

0,1 Mol (= 21,8 g) Meprobamat wurden in 150 ml konz. Schwefelsäure gelöst und unter Rühren langsam auf 80° erhitzt. Die zuerst farblose Lösung wurde bei 65° dunkelgelb, wobei heftige CO_2 - Entwicklung eintrat. Bei 80° wurde die Lösung braungelb, dann schwarzbraun. Nach Beendigung der CO_2 - Entwicklung wurde noch 45 Min. bei 80° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung unter Rühren auf 300 ml Eis gegossen. Es entstand zunächst eine gelbe, dann eine dunkelbraune, trübe Lösung. Diese wurde fünfmal mit je 200 ml n-Hexan ausgeschüttelt. Die gelben Hexanausschüttelungen wurden vereinigt und mit einer gesättigten Lösung von Natriumhydrogencarbonat neutral gewaschen. Dann wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Zurück blieb ein braungelbes Öl, das als KW-M bezeichnet wurde.

Zur weiteren Reinigung wurden 1 g KW-M säulenchromatographisch behandelt. Die Reinigung erfolgte über eine Säule von 50 cm Länge und 4 cm Durchmesser über Kieselgel Merck, als Fließmittel diente Benzol/Methylenchlorid (8 + 2).

Nach Abziehen des Fließmittels blieb ein gelbes Öl zurück, das als KW-M 1 bezeichnet wurde.

Untersuchung von KW-M 1

Die Elementaranalyse des gelben Öles lieferte folgende Werte:

Mol.-Gew.: 246 osmom.
C 84,68 H 11,32

Darstellung der Antimontrichloridlösung

2,0 g Antimontrichlorid wurden in 40,0 g Chloroform gelöst.

Darstellung der Bromlösung

100 mg Brom wurde in 10 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst.

Darstellung der Kaliumpermanganatlösung

2,0 g Kaliumpermanganat wurden in 100 ml Wasser gelöst.

Untersuchung der Reaktion zwischen 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3) und konzentrierter Schwefelsäure

0,1 Mol (= 13,2 g) 2-Methyl-2-n-propyl-propandiol-(1,3) wurden in 150 ml konz. Schwefelsäure gelöst und unter Rühren langsam auf 80° erhitzt. Die zuerst schwach gelbe Lösung wurde bei 60° braungelb, bei 80° dunkelbraun. Es wurde 1 Std. bei 80° gerührt, nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung auf 300 ml Eis gegeben. Es entstand eine zunächst gelbe, dann dunkelbraune, trübe Lösung, die fünfmal mit je 200 ml n-Hexan ausgeschüttelt wurde. Die gelben Hexanausschüttelungen wurden vereinigt und mit einer gesättigten Lösung von Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Dann wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Zurück blieb ein braungelbes Öl, das als KW-D bezeichnet wurde.

Zur weiteren Reinigung wurden 1 g KW-D säulenchromatographisch behandelt. Die Reinigung erfolgte über eine Säule von 50 cm Länge und 4 cm Durchmesser über Kieselgel Merck. Als Fließmittel diente ein Gemisch von Benzol/Methylenchlorid (8 + 2).

Nach Abziehen des Fließmittels blieb ein gelbes Öl zurück, das als KW-D 1 bezeichnet wurde.

Untersuchung von KW-D 1

Die Elementaranalyse des gelben Öles lieferte folgende Werte:

Mol.-Gew.: 287 (osmom.)

C 85,04 H 11,39

Vergleich der Ausbeute von KW-M 1 und KW-D 1

	Meprobamat	"Diol"
Ausgangsmenge	21,8 g	13,2 g (= 0,1 Mol)
Rohprodukt KW	6,7 g	6,7 g
gereinigtes Produkt KW 1	6,1 g	5,3 g

L e b e n s l a u f

Am 25. Februar 1947 wurde ich, Jörg Oswald, als Sohn des Oberforstrats Eberhard Oswald und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Voll, in Lauchheim, Krs. Aalen geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Schwaigern von 1953 bis 1957 wechselte ich im April 1957 auf das Theodor-Heuss-Gymnasium in Heilbronn über, an dem ich im März 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Im April 1966 begann ich in der Karlstor-Apotheke in Heilbronn meine Ausbildung als Apothekerpraktikant, die ich mit der Pharmazeutischen Vorprüfung im März 1968 in Stuttgart abschloß. Im Wintersemester 1968/69 wurde ich zum Pharmaziestudium an der Universität Tübingen zugelassen. Das Studium beendete ich im Oktober 1971 mit dem Pharmazeutischen Staatsexamen vor dem Prüfungsausschuß in Tübingen.

Im Oktober 1971 begann ich unter Anleitung von Herrn Professor Dr. H. Auterhoff im Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen mit der Dissertation "Zur Analytik pharmazeutisch gebräuchlicher Carbaminsäureester", die ich im April 1974 abschloß.

Ab November 1971 war ich bis Juli 1973 als wissenschaftliche Hilfskraft tätig, seit August 1973 bin ich Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle.

Meine akademischen Lehrer außer Herrn Professor Dr. H. Auterhoff waren die Herren Professoren und Dozenten:
E. Graf, F. Moll, K.-A. Kovar (Pharmazie); E. Reinhard (Pharmakognosie); E. Müller, W. Rüdorff (Chemie); D. Winne, H. Remmer, H. Uehleke (Pharmakologie); R.E. Bader (Hygiene); H. Krüger (Physik).

Offsetdruck-Fotodruck
J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990